ISSN 1728-8800 (print)
ISSN 2619-0125 (online)

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

РОПНИЗ
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

НМИЦ терапии и профилактической медицины

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала
https://cardiovascular.elpub.ru

@CardiovascularTherapyPrevention

№ 8, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001г. (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 8'2021 Часть 1

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

Заместители главного редактора
Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322
Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458
Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь
Кутишенко 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
Галявич 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
Джиоева 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
Ойноткинова 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 *Метельская В. А.* (Москва, Россия)
Корректор *Чекрыгина Л. Л.* (Москва, Россия)
Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.* (Москва, Россия)
Шеф-редактор *Родионова Ю. В.* (Москва, Россия)

Адрес Редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru
Тел. +7 (499) 553 67 78

Издательство: ООО "Силицея-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 8'2021 Part 1

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

Deputy Chief Editors
Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

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

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

Editorial Board
Josef S. Alpert (Tuson, 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. Buziashvili (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 5

Оригинальные статьи

Эпидемиология и профилактика

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О.
Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей 7

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреенко Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Маковеева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.
Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) 16

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Шишкова В. Н., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Иванова А. А., Веретенникова А. В., Башняк В. С., Татаревич Е. Ю.
Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц 23

Исследования в кардиологии

Шмидт Е. А., Бернс С. А., Пенская Т. Ю., Жидкова И. И., Груздева О. В., Барбараш О. Л.
Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии 29

Метельская В. А., Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Богданова Н. Л., Куценко В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.
Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий 37

Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А., Акашева Д. У., Драпкина О. М.
Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста 48

Эндоваскулярные вмешательства

Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.
Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы 56

Contents

Address to the readers 5

Original articles

Epidemiology and prevention

Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Orlov D. O.
Prevention continuum: an assessment of cardiovascular disease prevention based on the data from a survey of doctors 7

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Zagrebelny A. V., Makoveeva A. N., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Sgibneva A. S., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M.
Dynamics of age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-cardiovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave: data from TARGET-VIP registry 16

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Shishkova V. N., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Ivanova A. A., Veretennikova A. V., Bashnyak V. S., Tatarevich E. Yu.
Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals 23

Studies in cardiology

Shmidt E. A., Berns S. A., Penskaya T. Yu., Zhidkova I. I., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L.
Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy 29

Metelskaya V. A., Zhatkina M. V., Gavrilova N. E., Yarovaya E. B., Bogdanova N. L., Kutsenko V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M.
Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis 37

Omelyanenko K. V., Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Korolev A. I., Dadaeva V. A., Akasheva D. U., Drapkina O. M.
Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people 48

Endovascular interventions

Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Mamedov M. N., Drapkina O. M.
Effectiveness of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity 56

Клиника и фармакотерапия

Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Горелик С. Г., Клюшников Н. И., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Букатов В. В.
Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта — 65

Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А., Шкребнева И. И., Шиндряева Н. Н., Саакова Л. Н., Шкирандо Ю. В.
Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца — 73

Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А.
Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири — 82

Цифровые технологии и телемедицина

Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М.
Первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе “машинного обучения” — 91

Клинический случай

Фещенко Д. А., Засыпкин Г. С., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М.
Клинический случай реканализации окклюзии инфраренального отдела аорты и стентирование по технике Culotte — 98

Обзоры литературы

Драпкина О. М., Концевая А. В., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С., Болотских В. И., Макеева А. В., Лущик М. В.
Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы) — 106

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С.
Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертонии — 114

Пресс-релиз

Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов — 120

Clinic and pharmacotherapy

Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Gorelik S. G., Klyushnikov N. I., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Bukatov V. V.
Dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke receiving beta-blockers — 65

Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Klyuev D. A., Shkrebneva I. I., Shindryaeva N. N., Saakova L. N., Shkirando Yu. V.
Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study — 73

Gogolashvili N. G., Yaskevich R. A.
Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia — 82

Digital technologies and telemedicine

Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Samochatov D. N., Koshkina E. V., Bushueva E. V., Drapkina O. M.
First study of the RuPatient health information system with optical character recognition of medical records based on machine learning — 91

Clinical case

Feshchenko D. A., Zasypkin G. S., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.
Reconstruction of infrarenal abdominal aortic occlusion using the Culotte stenting technique: a case report — 98

Literature reviews

Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Drobysheva E. S., Bolotskikh V. I., Makeeva A. V., Lushchik M. V.
Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review) — 106

Nebieridze D. V., Safaryan A. S.
Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension — 114

Press release

The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting — 120

Уважаемые читатели,



проблема влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на болезни системы кровообращения продолжает волновать наших исследователей, поэтому в номере этой важной теме посвящены сразу две статьи.

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП, анализируемого *Лукьяновым М. М. и соавт.*, за 11 недель эпидемической волны возраст поступающих в стационар пациентов увеличился на 9,4 лет, случаи сердечно-сосудистых заболеваний участились в 1,9 раза. Показано, что возрастание доли пациентов с более высоким риском развития фатальных и нефатальных осложнений является основанием для дальнейших исследований с целью разработки системы комплексной прогностической оценки степени и скорости увеличения нагрузки на стационары в ходе очередной эпидемической волны COVID-19.

После изучения отдаленной динамики уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц *группа исследователей СИРИУС* пришла к выводу, что уровень антител к S белку через 42 дня после вакцинации “Гам-КОВИД-Вак” достоверно выше, чем после вакцинации “КовиВак”, однако рост уровня IgG в обеих группах свидетельствует о способности обеих вакцин стимулировать выработку антител к SARS-CoV-2.

Метельская В.А. и соавт. провели анализ рутинных циркулирующих маркеров с построением регрессионных моделей, что позволило выявить ассоциации, ряд из которых можно рассматривать в качестве универсальных маркеров, свидетельствующих о наличии и/или выраженности коронарного и/или периферического атеросклероза различной локализации, тогда как другие связаны с поражением только какого-то одного артериального бассейна.

В новой рубрике “**Цифровые технологии и телемедицина**”, которую, надеюсь, мы постоянно будем поддерживать публикациями результатов исследований, вниманию читателя представлено первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе “машинного обучения”, проведенное *Комковым А.А. и соавт.*

Во второй части журнала были традиционно собраны исследовательские статьи по биобанкированию. Это направление в настоящее время активно развивается, публикации высоко востребованы, поэтому есть планы в следующем году также посвятить отдельный номер журнала вопросам биобанкирования.

В третьей части номера публикуется 2 версия временных методических рекомендаций “**Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19**”. Их цель — обеспечить врачей первичного звена здравоохранения научно-обоснованными алгоритмами осуществления диспансерного наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19, в т.ч. с применением телемедицинских технологий.

Поздравляю всех читателей и членов редакционной коллегии журнала с наступающим Новым Годом и Рождеством. До встречи в 2022 году!

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

Редакция журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” выражает огромную благодарность рецензентам, которые помогли в этом году нашим авторам опубликовать результаты своих научных исследований.

Наши рецензенты:

Михаил Витальевич Агальцов, Фаиль Таипович Агеев, Евгения Владимировна Акатова, Дарига Уайдинична Акашева, Александр Александрович Александров, Елена Юрьевна Андреенко, Сергей Владимирович Анисимов, Дмитрий Александрович Аничков, Оксана Николаевна Антропова, Юлия Александровна Аргунова, Надир Мигдатович Ахмеджанов, Евгений Дмитриевич Баздырев, Юлия Андреевна Баланова, Елена Ивановна Баранова, Олег Игоревич Борзунов, Наталья Юрьевна Боровкова, Марина Геннадьевна Бубнова, Юрий Иосифович Бузиашвили, Светлана Викторовна Булгакова, Александр Петрович Васильев, Татьяна Викторовна Ваховская, Владимир Галикович Вилков, Иван Андреевич Винокуров, Наталья Ивановна Волкова, Наталья Михайловна Воробьёва, Виктория Петровна Воронина, Наталья Владимировна Воронина, Евгений Викторович Вышлов, Олег Владимирович Гайсёнок, Маринэ Генриевна Гамбарян, Ольга Владимировна Гаус, Михаил Юрьевич Гиляров, Андрей Сергеевич Глотов, Олег Сергеевич Глотов, Наталия Вячеславовна Гомыранова, Борис Эмануилович Горный, Александр Юрьевич Горшков, Людмила Юрьевна Гривцова, Александра Яковлевна Гудкова, Игорь Леонидович Давыдкин, Татьяна Юльевна Демидова, Наталья Александровна Драгомирецкая, Дмитрий Викторович Дупляков, Марат Владиславович Ежов, Александра Игоревна Ершова, Анастасия Юрьевна Ефименко, Игорь Витальевич Жиров, Екатерина Юрьевна Зволинская, Ирина Вячеславовна Зотова, Асия Эмверовна Имаева, Валерий Александрович Ионин, Олеся Юрьевна Исайкина, Антон Николаевич Казанцев, Екатерина Петровна Какорина, Анна Михайловна Калинина, Наталья Станиславовна Карамнова, Виктория Николаевна Каретникова, Юрий Александрович Карпов, Василий Васильевич Кашталап, Дарья Андреевна Каштанова, Елена Борисовна Клейменова, Алеся Александровна Клименко, Ася Станиславовна Клинкова, Андрей Леонидович Комаров, Екатерина Станиславовна Кропачева, Элла Владимировна Курилина, Наталья Петровна Кутишенко, Владимир Александрович Куценко, Вера Николаевна Ларина, Сергей Иванович Логинов, Юлия Владимировна Лукина, Владимир Петрович Мазаев, Сергей Алексеевич Максимов, Мехман Ниязиевич Мамедов, Тамила Витальевна Мартынюк, Сергей Юрьевич Марцевич, Виктория Алексеевна Метельская, Алексей Николаевич Мешков, Ирина Евгеньевна Мишина, Ольга Михайловна Моисеева, Евгений Борисович Молохоев, Ксения Анатольевна Мосейчук, Роман Петрович Мясников, Давид Васильевич Небиеридзе, Светлана Юрьевна Никитина, Оксана Анатольевна Никитинская, Александр Григорьевич Осиев, Ирина Владимировна Осипова, Ольга Дмитриевна Остроумова, Нана Вачиковна Погосова, Мария Сергеевна Покровская, Елена Владимировна Резник, Антон Владимирович Родионов, Юлия Валентиновна Родионова, Вячеслав Борисович Розанов, Борис Александрович Руденко, Надежда Константиновна Рунихина, Ирина Владимировна Самородская, Алла Владимировна Сваровская, Татьяна Анатольевна Семененко, Оксана Владимировна Сертакова, Бадри Валерьевич Сигуа, Жанна Михайловна Сизова, Людмила Викторовна Синдеева, Ирина Анатольевна Скрипникова, Мария Дмитриевна Смирнова, Галина Николаевна Соболева, Ольга Юрьевна Соколова, Антонина Владимировна Стародубова, Елена Владимировна Старых, Ирина Дмитриевна Стражеско, Наталья Николаевна Сушенцева, Алексей Владимирович Тарасов, Евгений Олегович Таратухин, Екатерина Иосифовна Тарловская, Светлана Николаевна Толпыгина, Юрий Павлович Успенский, Екатерина Викторовна Фадеева, Андрей Александрович Федорович, Александр Владимирович Фролов, Мария Сергеевна Харлап, Сергей Юрьевич Цибульников, Алексей Михайлович Чаулин, Андрей Анатольевич Шаваров, Александр Васильевич Шакула, Светлана Анатольевна Шальнова, Евгений Борисович Шахов, Александр Владимирович Ширшов, Андрей Андреевич Ширяев, Фирдавс Баходурович Шукуров, Алексей Дмитриевич Эрлих, Игорь Семенович Явелов, Владимир Валентинович Якусевич.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3090.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3090
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О.

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

Цель. Оценить информированность и вовлеченность специалистов здравоохранения РФ в основные аспекты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. С целью оценки вовлеченности и информированности в марте 2021г был проведен онлайн-опрос специалистов здравоохранения РФ, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Опрос проведен согласно разработанному опроснику, который включает основные вопросы, направленные на раннее выявление пациентов с основными модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. 91,8% (n=458) опрошенных врачей-специалистов при впервые выявленных гиперхолестеринемии и повышенном артериальном давлении во время диспансеризации фиксируют результаты в анкете и сразу консультируют пациента по этим вопросам. Аналогичные ответы врачей при обращении пациентов с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией во время визита — 93% (n=464). 46,5% (n=232) ответили, что при диспансеризации у 10-30% пациентов обнаруживалась впервые выявленная артериальная гипертензия и/или уровень общего холестерина был >5 ммоль/л. 28,9% (n=144) опрошенных назвали цифру от 30 до 50% пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией и/или уровнем общего холестерина >5 ммоль/л. 41,9% (n=209) врачей-специалистов уделяют пациенту от 1 до 5 мин, разъясняя вопросы по коррекции образа жизни, диеты и физической активности. У 35,1% (n=175) опрошенных на это уходит от 5 до 10 мин. 22% (n=110) тратят >10 мин и ~5 опрошенных для этой цели направляют пациентов к другому специалисту.

Заключение. Проведенный опрос продемонстрировал высокую осведомленность врачей-специалистов в необходимости контролировать факторы риска и прикладывать усилия к их модификации. Однако ~40% опрошенных уделяют недостаточно времени на разъяснение пациентам вопросов, связанных с модификацией образа жизни, диеты и физической активности.

Ключевые слова: диспансеризация, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/10-2021
Рецензия получена 18/10-2021
Принята к публикации 01/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О. Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3090. doi:10.15829/1728-8800-2021-3090

Prevention continuum: an assessment of cardiovascular disease prevention based on the data from a survey of doctors

Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Orlov D. O.
National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To assess the awareness and engagement of health professionals in Russia in the main aspects of cardiovascular disease prevention.

Material and methods. In order to assess engagement and awareness, an online survey of Russian primary health care providers was conducted in March 2021. The survey was conducted using original questionnaire, which includes the main questions aimed at early identification of patients with modifiable cardiovascular risk factors.

Results. In case of newly diagnosed hypercholesterolemia and elevated blood pressure during screening, 91,8% (n=458) of the surveyed medical specialists record the results and immediately consult the patient on these issues. Similar responses was obtained by 93% (n=464) of doctors for patients with previously prescribed antihypertensive and/or lipid-lowering therapy. In addition, 46,5% (n=232) responded that during screening, 10-30% of patients had newly diagnosed hypertension and/or total cholesterol >5 mmol/L. A total of 28,9% (n=144) of respondents noted that 30-50% of patients with newly diagnosed hypertension and/or total cholesterol >5 mmol/L are detected at screening. It is noteworthy that 41,9% (n=209) of physicians devote 1 to 5 minutes to a patient, describing the changes in lifestyle, diet and physical activity. For 35,1% (n=175) of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: DOrlov@gnicpm.ru
Тел.: +7 (916) 539-72-29

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шепель Р. Н. — заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Орлов Д. О.* — врач-терапевт Центра телемедицины, отдел организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-0994-8880].

the respondents, this takes from 5 to 10 minutes, 22% (n=110) — >10 minutes, while ~5 respondents refer patients to another specialist for this purpose.

Conclusion. The survey showed a high awareness of medical specialists in the need to monitor and modify risk factors. However, ~40% of surveyed doctors do not devote enough time to explaining issues of modifying lifestyle, diet and physical activity.

Keywords: medical screening, prevention of cardiovascular diseases, risk factors, hypertension, hypercholesterolemia.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Orlov D. O.* ORCID: 0000-0002-0994-8880.

*Corresponding author:
DOrlov@gnicpm.ru

Received: 14/10-2021
Revision Received: 18/10-2021
Accepted: 01/11-2021

For citation: Drapkina O. M., Shepel R. N., Drozdova L. Yu., Orlov D. O. Prevention continuum: an assessment of cardiovascular disease prevention based on the data from a survey of doctors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3090. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3090

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДН — диспансерное наблюдение, ДОГВН — диспансеризация отдельных групп взрослого населения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МКБ-10 — Международная классификация болезней 10 пересмотра, ОХС — общий холестерин, ПМО — профилактические медицинские осмотры, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать и занимать ведущую позицию в структуре смертности и заболеваемости населения в мире. Согласно данным Росстата, заболеваемость болезнями системы кровообращения в РФ с 2000 по 2019гг увеличилась с 2483/100 тыс. человек до 5136/100 тыс. человек на фоне снижения смертности от ССЗ с 862,5/100 тыс. населения в 2006г до 573,7/100 тыс. населения к 2019г [1].

Основным залогом успеха в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ является первичная и вторичная профилактика наиболее социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы — артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, цереброваскулярной болезни. В рамках организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) к основным профилактическим мероприятиям предотвращения развития ССЗ относится диспансеризация отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) и профилактические медицинские осмотры (ПМО). К основным мероприятиям вторичной профилактики относится диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с уже имеющимися ССЗ.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019) значительно затруднила организацию оказания амбулаторной помощи населению с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Согласно опросу, проведенному Всемирной организацией здравоохранения в мае 2020г, стало известно, что ~75% стран имеют трудности в организации оказании помощи пациентам с ХНИЗ [2]. Введенные вынужденные меры по перепрофилированию медицинских организаций и перераспределению медицинских ресурсов, связанные с резким подъемом заболеваемости и госпитализацией пациентов с COVID-19 в 2020г, привели к снижению доступности, охвата, качества и эффективности ДН пациентов с ССЗ.

Возобновление режима проведения ДН пациентов с ХНИЗ в полной мере не улучшило обстановку в связи с психологическим аспектом — наличием страха у пациентов заразиться COVID-19 при посещении медицинских организаций и пока еще недостаточным охватом вакцинацией населения с целью формирования коллективного иммунитета.

Известно, что пациенты с ССЗ подвергаются большему риску развития COVID-19, особенно в среднетяжелой и тяжелой формах. Согласно неоднократно проведенным обзорам и метанализам, ~40% инфицированных COVID-19 имеют сопутствующие ССЗ. Пациенты с ранее существовавшей АГ, сахарным диабетом и ИБС, с большей вероятностью могут быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с последующим тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания с необходимостью искусственной поддержки респираторной функции, в т.ч. искусственной вентиляцией легких [3]. Риск развития летального исхода у пациентов с COVID-19 и ССЗ увеличивается в 5-10 раз [4].

Согласно ретроспективному обзору Ayoubkhani D, et al., 14060 из 47780 пациентов с постковидным синдромом, выписанных после пролеченной COVID-19 в стационаре (средний возраст составил 65 лет), имели более высокий риск повторных госпитализаций, в т.ч. с обострениями ССЗ и сахарного диабета, в сравнении с контрольной группой пациентов общей популяции со схожими клиническим данными [5]. В связи с этим пациенты с уже имеющимися ССЗ, перенесшие COVID-19, на наш

взгляд, должны быть под пристальным вниманием врачей-специалистов ПМСП с целью вторичной профилактики развития инвалидизирующих и, в т.ч. фатальных, сердечно-сосудистых осложнений.

Львиная доля мероприятий, направленных на профилактику развития ССЗ и их осложнений выполняется врачами-терапевтами терапевтических участков.

Раннее выявление и начало лечения, дальнейшее наблюдение пациентов с ССЗ относится к главным задачам ПМО, ДОГВН и ДН данной группы пациентов. Неоспоримым фактом успешности выполнения этих задач является знание клинических рекомендаций и следование им и Порядку проведения ДН за взрослыми. Особенно важно соблюдение полноты и качества ДН пациентов с ССЗ на терапевтическом участке, что, в свою очередь, требует контроля за соблюдением критериев качества оказания медицинской амбулаторной помощи таким пациентам [6-8]. К основным нормативным правовым актам, регламентирующим правила оказания медицинской помощи пациентам с ССЗ на этапе ПМСП, относятся: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021г № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения", Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" и Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по нозологиям из перечня вышеупомянутого приказа № 173н [9, 10].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019г № 173н, перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при наличии которых устанавливается ДН за взрослым населением врачом-терапевтом, включает в себя следующие сердечно-сосудистые нозологии:

— стабильная ИБС (за исключением заболеваний или состояний, по поводу которых осуществляется ДН врачом-кардиологом: стенокардия III-IV функционального класса в трудоспособном возрасте; перенесенный инфаркт миокарда и его осложнения в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций);

— АГ 1-3 ст. (за исключением резистентной АГ);

— хроническая сердечная недостаточность I-III функционального класса по NYHA (New York Heart Association), но не выше стадии 2а;

— фибрилляция и (или) трепетание предсердий;

— предсердная и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии на фоне эффективной профилактической антиаритмической терапии в период после оказания высокотехнологичных методов лечения, включая кардиохирургические вмешательства в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций;

— стеноз внутренней сонной артерии от 40 до 70%;

— последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения;

— гиперхолестеринемия (при уровне общего холестерина (ОХС) >8,0 ммоль/л) [10].

В соответствии с валидированной шкалой оценки 10-летнего риска развития смерти от сердечно-сосудистых осложнений SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) к основным факторам риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений относятся: мужской пол, возраст, повышенное систолическое артериальное давление (АД), факт курения и повышенный уровень ОХС. Коррекция модифицируемых ФР снижает риск развития внезапной смерти от ССЗ на 80% [11]. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации — 2 этап) частота развития АГ составляет 44,2%, а >50% российского населения имеет уровень ОХС >5,0 ммоль/л, что указывает на недостаточное внимание и коррекцию этих ФР, в т.ч. у пациентов с ССЗ [12].

Учитывая смену вектора направления оказания помощи населению с акцентом на COVID-19, нельзя забывать о ведущих причинах смерти населения, а именно — болезнях системы кровообращения. Предполагаем достаточную информированность, но недостаточную вовлеченность специалистов здравоохранения, участвующих в проведении ПМО, ДОГВН и ДН взрослого населения во время эпидемии COVID-19. В связи с этим в 2021г Федеральным государственным бюджетным учреждением "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России) было запланировано и проведено медико-социологическое исследование в виде онлайн-опроса врачей-специалистов здравоохранения РФ.

Цель исследования — оценить информированность и вовлеченность специалистов здравоохранения РФ, участвующих в проведении ПМО, ДОГВН и ДН взрослого населения, в основные аспекты профилактики ССЗ в соответствии с клиническими рекомендациями и на основании соблюдения положений Порядков проведения вышеперечисленных мероприятий.

Материал и методы

С целью оценки вовлеченности и информированности специалистов здравоохранения РФ в марте 2021г было проведено медико-социологическое исследование

Таблица 1

Опросник оценки информированности и вовлеченности специалистов здравоохранения РФ в некоторые важные аспекты профилактики ССЗ

Вопрос	Варианты ответа (если предполагаются)
1. Ваша специальность	□ Терапевт □ Кардиолог □ Эндокринолог □ Другое
2. При выявлении впервые повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л во время визита по диспансеризации Вы:	□ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л; □ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л и рекомендуете проконсультироваться у другого кардиолога или терапевта стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение); □ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л и сразу консультируете по этим вопросам; □ Другое (указать)
3. Если у пациента с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией во время визита по диспансеризации обнаруживается повышенное АД и/или уровень ОХС >5,0 ммоль/л, Вы:	□ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л; □ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л и рекомендуете проконсультироваться у другого кардиолога или терапевта; □ Фиксируете в анкете повышение АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л и сразу корректируете ранее назначенное лечение; □ Другое (указать)
4. У какого % пациентов при диспансеризации обнаруживается впервые выявленная АГ и/или уровень ОХС >5,0 ммоль/л?	□ <10% □ 10-30% □ 30-50% □ >50%
5. У какого % пациентов с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией Вы фиксируете повышенное АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л при диспансеризации?	□ <10% □ 10-30% □ 30-50% □ >50% □ Никогда
6. Сколько времени на визите с пациентом уделяется вопросам коррекции образа жизни, диеты, физической активности?	□ 1-5 мин □ 5-10 мин □ >10 мин □ Направляю к другому специалисту

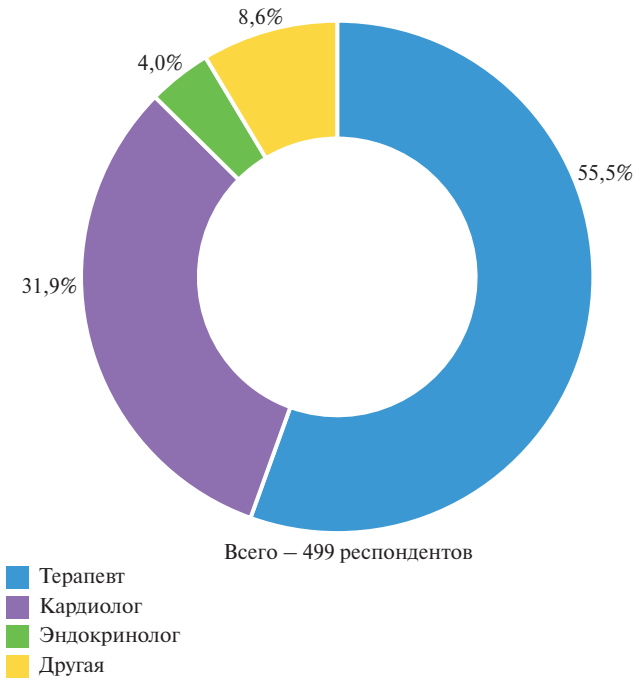


Рис. 1 Структура специальностей опрошенных врачей-специалистов. Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в виде анонимного онлайн-опроса специалистов здравоохранения РФ, оказывающих ПМСП и участвующих в ПМО, ДОГВН и ДН взрослого населения. Опрос проведен согласно разработанному опроснику, представленному в таблице 1. Опросник включает основные вопросы, направленные на раннее выявление пациентов с основными модифицируемыми ФР развития и прогрессирования ССЗ.

Критерием включения врачей-специалистов в исследование считалось наличие медицинской практики работы с пациентами, подлежащими ДН. Критерием невключения был отказ от участия в исследовании. Онлайн-опрос проводился анонимно, без указания персональных данных. Результаты представлены в виде когортного анализа.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программы Microsoft Office Excel 2016 (США).

Результаты

За время проведения исследования (март 2021) было опрошено 499 респондентов — специалистов здравоохранения РФ, оказывающих ПМСП взрослому населению.

Среди опрошенных бóльшую часть составили специалисты, оказывающие ПМСП по специально-

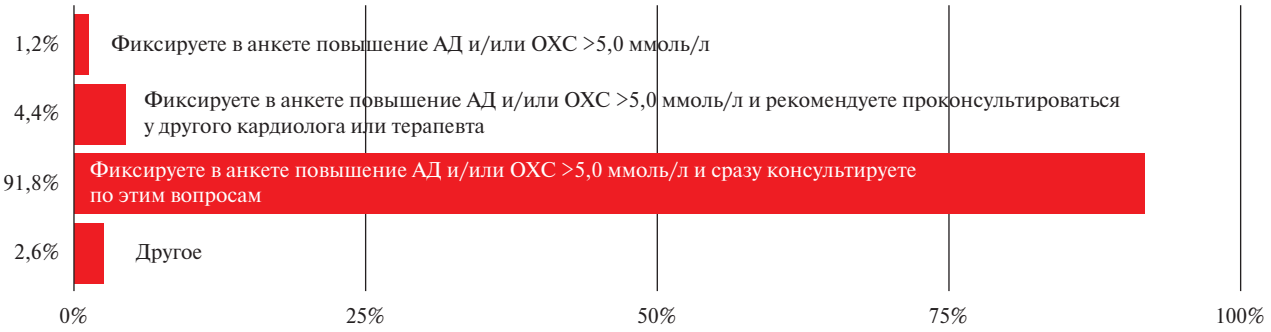


Рис. 2 Тактика действия опрошенных врачей-специалистов при выявлении впервые повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л во время визита по диспансеризации.

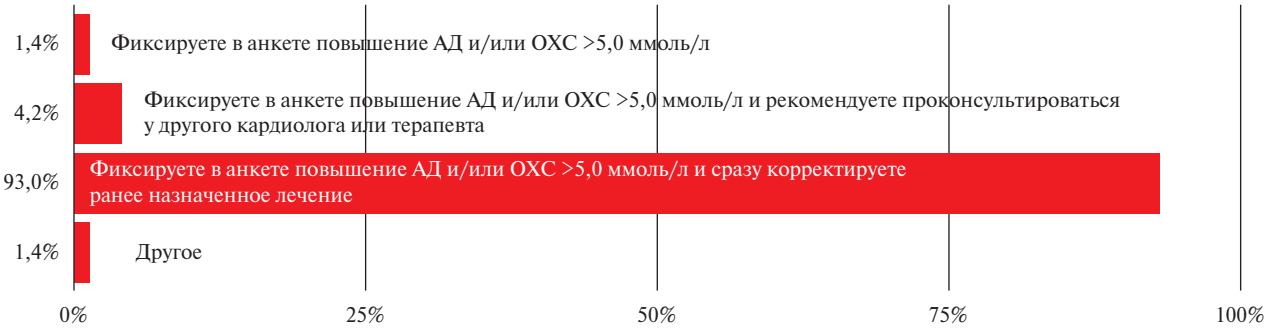


Рис. 3 Тактика действия опрошенных врачей-специалистов при выявлении повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л у пациента с ранее назначенной антигипертензивной и/или липиднижающей терапией во время визита.

сти “терапия” — 55,5% (277 врачей-терапевтов), на втором месте — врачи-кардиологи — 31,9% (n=159), на третьем — врачи других специальностей — 8,6% (n=43). Среди 499 опрошенных — 4% (20 врачей-специалистов) составили эндокринологи (рисунок 1).

В рамках проведения онлайн-опроса 91,8% (n=458) врачей-специалистов на вопрос о тактике действия при выявлении впервые повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л во время визита в рамках диспансеризации ответили, что фиксируют в анкете повышение АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л и сразу консультируют пациента по этим вопросам, что свидетельствует о достаточно хорошем уровне осведомленности о Порядке проведения ПМО и ДОГВН. 22 (4,4%) врача-специалиста рекомендуют проконсультироваться у другого кардиолога или терапевта, что вероятно связано с отсутствием достаточных компетенций в этой сфере. Однако среди опрощенных 6 (1,2%) специалистов лишь фиксируют в анкете повышение АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л без дальнейших действий, что свидетельствует о необходимости проведения регулярных учебных мероприятий по повышению качества знаний Порядка оказания медицинской помощи населению РФ и Клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. 13 врачей-специалистов в качестве ответа на данный вопрос выбрали — “другое” (рисунок 2).

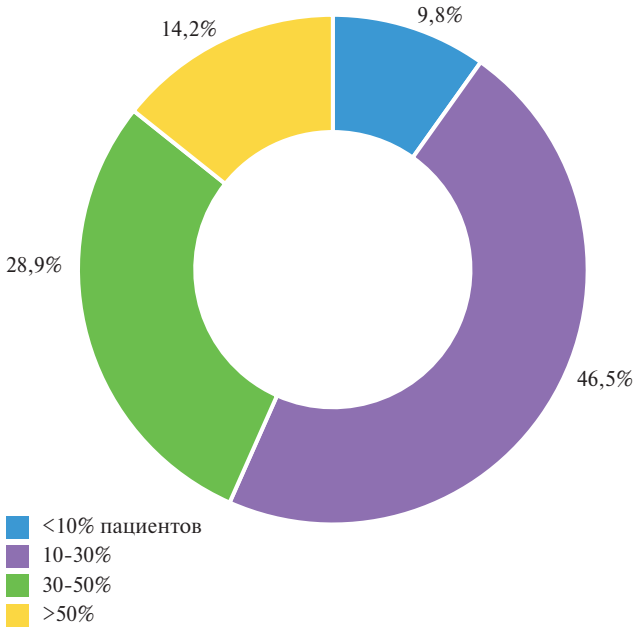


Рис. 4 Количество пациентов (%) с впервые выявленной АГ и/или уровнем ОХС >5,0 ммоль/л во время проведения диспансеризации (по результатам проведенного опроса врачей-специалистов).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Похожие результаты были получены среди опрошенных по тактике ведения пациентов при выявлении повышенного АД и/или уровня ОХС

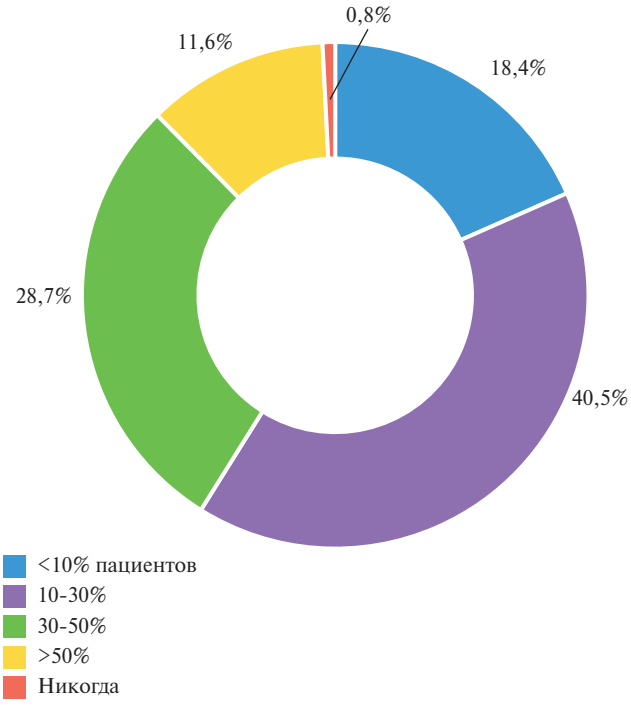


Рис. 5 Количество пациентов (%) с повышенным АД и/или ОХС >5,0 ммоль/л во время проведения диспансеризации у пациентов с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией (по результатам проведенного опроса врачей-специалистов).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

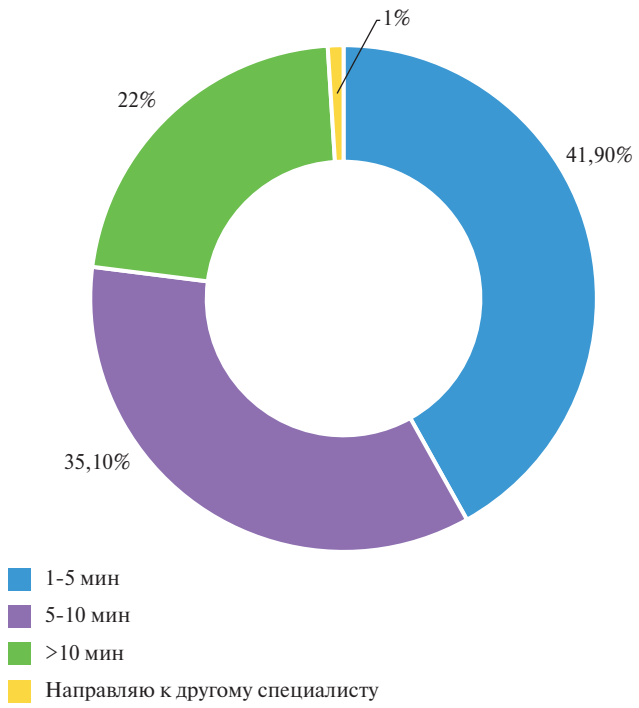


Рис. 6 Количество времени, которое уделяют врачи-специалисты пациенту по вопросам коррекции образа жизни, диеты и физической активности (по результатам проведенного опроса).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

>5,0 ммоль/л у пациента с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией во время визита. 93% (n=464) опрошенных фиксируют в анкете повышение АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л и сразу корректируют ранее назначенное лечение. 21 (4,2%) врач-специалист рекомендует проконсультироваться у другого кардиолога или терапевта и 14 человек (по 7 в каждой группе, 1,4 и 1,4%, соответственно) ответили, что только фиксируют в анкете факт повышения АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л или предпринимают другие действия (рисунок 3).

Согласно данным проведенного опроса, 46,5% (232 врача-специалиста) ответили, что при диспансеризации 10-30% пациентов имели впервые выявленную АГ и/или уровень ОХС >5,0 ммоль/л. 28,9% (144 врача-специалиста) опрошенных назвали цифру 30-50% пациентов с впервые выявленной АГ и/или уровнем ОХС >5,0 ммоль/л. 71 (14,2%) специалист сталкивался с впервые выявленной АГ и/или гиперхолестеринемией в ⩾50% случаев, а 49 опрошенных, наоборот, обнаруживали впервые выявленную АГ и/или гиперхолестеринемию в <10% случаев. Менее 1% опрошенных не смогли дать ответ на этот вопрос (рисунок 4).

40,5% (n=202) опрошенных указали, что в 10-30% случаев при проведении диспансеризации регистрируется повышенное АД и/или уровень ОХС >5,0 ммоль/л у пациентов с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией. 28,7% опрошенных (143 врача-специалиста) назвали в данной категории пациентов частоту в 30-50%. 92 (18,4%) опрошенных указали, что частота повышения АД или гиперхолестеринемии у пациентов с ранее назначенной антигипертензивной и/или липид-снижающей терапией составила <10%. 58 (11,6%) врачей-специалистов, напротив, отмечали более высокую частоту (>50%) регистрации повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л. 4 (0,08%) врача-специалиста при проведении диспансеризации не отмечали на фоне терапии повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л (рисунок 5).

По данным проведенного опроса 41,9% (n=209) врачей-специалистов уделяют пациенту 1-5 мин, разъясняя вопросы по коррекции образа жизни, диеты и физической активности. У 35,1% (n=175) опрошенных на это уходит 5-10 мин. 22% (n=110) тратят >10 мин и ~5 опрошенных для этой цели направляют пациентов к другому специалисту (рисунок 6).

Обсуждение

Согласно Порядку проведения ПМО и ДОГВН необходимо осуществлять: измерение АД на пери-

ферических артериях для граждан в возрасте ⩾18 лет 1 раз в год, исследование уровня ОХС в крови (допускается использование экспресс-метода) для граждан в возрасте ⩾18 лет 1 раз в год, определение относительного сердечно-сосудистого риска у граждан в возрасте 18-39 лет включительно и абсолютного сердечно-сосудистого риска у граждан в возрасте 40-64 лет включительно, не имеющих ССЗ атеросклеротического генеза, сахарного диабета 2 типа и хронических болезней почек, при помощи шкалы SCORE [9].

Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ у взрослых, повышенное АД — это систолическое АД ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ⩾90 мм рт.ст. К числу граждан, имеющих этот ФР, относятся граждане с гипертонической болезнью или симптоматическими АГ (кодируются по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) кодами I10-I15), а также граждане с повышенным АД при отсутствии диагноза гипертонической болезни или симптоматической АГ (кодируется по МКБ-10 кодом R03.0) [9, 13]. Гиперхолестеринемия кодируется по МКБ-10 кодом Е78 и соответствует уровню ОХС ⩾5,0 ммоль/л [9]. По результатам проведения ПМО и ДОГВН заполняется специальная форма статистической отчетности с указанием выявленных ФР.

Оценка выявления врачами-специалистами первичного звена именно этих ФР у пациентов была приоритетной в данном медико-социологическом исследовании ввиду высокой заболеваемости и смертности пациентов от ССЗ в популяции, а также вследствие высокого риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с болезнями системы кровообращения.

Проведенный опрос демонстрирует высокую осведомленность врачей-специалистов в необходимости контролировать ФР и прикладывать усилия по их модификации в рамках проведения ПМО и ДОГВН, поскольку эти факторы вносят значимый вклад в развитие ССЗ и их осложнений. Результаты проведенного опроса по определению частоты обнаружения повышенного АД и/или уровня ОХС >5,0 ммоль/л, на первый взгляд, выглядят более оптимистично по сравнению с результатами исследования ЭССЕ-РФ-2, что косвенно может указывать на положительную тенденцию в осведомленности врачей первичного звена о наиболее значимых сердечно-сосудистых рисках, однако это лишь субъективная оценка опрошенных врачей-специалистов, которая требует подтверждения объективными данными [12]. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям, выявление гиперхолестеринемии является лишь первым шагом в диагностике дислипидемий, перед началом ее коррекции. Анализ липидного профиля, а именно выявление повышенного уровня холестерина в составе наиболее атерогенных липопротеинов низкой плотности и триглицеридов с их последующим контролем позволит наиболее корректно подходить к коррекции дислипидемии, что в свою очередь направлено на вторичную профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений [14].

Согласно Порядкам организации проведения ПМО и ДОГВН при выявлении высокого относительного, высокого и очень высокого абсолютного сердечно-сосудистого риска (по шкале SCORE), и/или гиперхолестеринемии одной из основных задач врача-терапевта при работе с пациентами, имеющими ФР ХНИЗ, является ознакомление с мерами по их снижению, а с пациентами с высоким и очень высоким абсолютным сердечно-сосудистым риском, больными ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза, болезнями, характеризующимися повышенным АД, — ознакомление с основными симптомами инфаркта миокарда и инсульта, а также с правилами первой помощи при их развитии, жизненной важностью своевременного (не позднее 5 мин от начала появления симптомов) вызова бригады скорой медицинской помощи [9]. Краткое профилактическое консультирование ограничено по времени, составляет не >3 мин, и проводится по определенному алгоритму. Вместе с тем, желательно, чтобы врач-терапевт был знаком с навыками консультирования с применением мотивационных компонентов.

Проведенный опрос демонстрирует, что в >50% случаев врач-специалист уделяет достаточное количество времени вопросам коррекции образа жизни, диеты и физической активности. Причины, по которым опрошенные врачи-специалисты уделяют недостаточно времени (<5 мин) на обсуждение с пациентом вышеуказанных вопросов, могут быть связаны с ограниченным количеством времени, отведенным на прием пациента врачом-специалистом, сверхнормативным потоком пациентов, отсутствием информированности врача-специалиста о немедикаментозных методах профилактики социально значимых ХНИЗ или игнорированием данного вопроса. Однако для подтверждения вышеуказанных предположений требуется проведение отдельного изучения и детального анализа.

Исследования по оценке осведомленности врачей об основных ФР развития и прогрессирования течения ССЗ уже проводились. Особенно интересны наблюдения по наличию этих ФР среди врачебной популяции. Мотивация врачебного сообщества к проведению профилактических мероприятий населения наиболее значимых ФР ССЗ должна подкрепляться соблюдением тех же принципов по отношению к своему здоровью. Действительно, проблема гиперхолестеринемии и АГ имеет место и среди медицинских работников. По данным ис-

следования 2010г, у 38% из них была выявлена АГ, и только у 11,3% проводится ее адекватный контроль. У 44% докторов обнаружена гиперхолестеринемия, среди которых более половины (65%) не знают о ее наличии [15].

Ограничения исследования. В проведенном исследовании проанализирована деятельность лишь небольшой когорты врачей-специалистов, согласившихся принять участие в онлайн-опросе, поэтому оно не позволяет полностью оценить картину осведомленности и вовлеченности сотрудников здравоохранения, оказывающих ПМСП в России в условиях продолжающей пандемии COVID-19.

Заключение

Несмотря на ограничения проведенного исследования, были определены цели более детальной оценки осведомленности врачей-специалистов первичного звена о ФР ССЗ и их вовлеченности в профилактику развития ССЗ среди населения. Планируется дальнейший анализ информированности врачей-специалистов обо всех возможных ФР ССЗ (включая курение, нерациональное питание, гиподинамию, избыточную массу тела, гипергликемию и пр.), а также определение конкретных дальнейших действий врачей-специалистов по мере выявления тех или иных ФР по профилактике развития или прогрессирования ССЗ (оценка липидного профиля, назначение или коррекция ранее назначенной терапии, направление на углубленное профилактическое консультирование). Дальнейшие опросы будут включать сбор информации об осведомленности о ФР, в т.ч. о заболеваниях, которые увеличивают вероятность тяжелого течения COVID-19. Кроме того, планируется уточнение определения причин недостаточного количества времени, отводимого на разъяснение пациентам вопросов, связанных с модификацией образа жизни, диеты и физической активности.

Проведенный опрос продемонстрировал высокую осведомленность опрошенных врачей-специалистов в необходимости диагностики и модификации ФР ССЗ среди пациентов при ПМО и ДОГВН.

Около 40% опрошенных врачей-специалистов уделяют недостаточное количество времени на разъяснение пациентам вопросов, связанных с модификацией образа жизни, диеты и физической активности.

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

Литература/References

1. Morbidity of the population by the main classes of diseases. (In Russ.) Заболеваемость населения по основным классам болезней. https://rosstat.gov.ru/folder/13721. (27 october 2021).
2. COVID-19: a new lens for non-communicable diseases. The Lancet. 2020;396(10252):649. doi:10.1016/S0140-6736(20)31856-0.
3. Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Cerebrovascular-Cardiovascular Systems: What Do We Know So Far? J Am Heart Assoc. 2020;9:e016793. doi:10.1161/JAHA.120.016793.
4. Yahia F, Zakhama L, Abdelaziz AB. COVID-19 and Cardiovascular diseases. Scoping review study Tunis Med. 2020;98(4):283-94.
5. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with Covid-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n693.
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 31.07.2020 N 785n "On approval of Requirements for the organization and conduct of internal quality control and safety of medical activities" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 02.10.2020 N 60192). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 785н "Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности" (Зарегистрировано в Минюсте России 02.10.2020 N 60192). https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74610282/. (27 october 2021).
7. Murashko MA, Ivanov IV, Knyazyuk NF. Fundamentals of quality assurance and safety of medical activity: Monograph. M.: RIA "Standards and quality". 2020. p. 408. (In Russ.) Мурашко М. А., Иванов И. В., Князюк Н. Ф. Основы обеспечения качества и безопасности медицинской деятельности: Монография. М.: РИА "Стандарты и качество". 2020. с. 408. ISBN: 978-5-600-02711-4. doi:10.35400/978-5-600-02711-4.
8. Drapkina OM, Drozdova LYu, Boytsov SA, et al. Temporary methodological recommendations: "Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic". Preventive medicine. 2020;23(3-2):4-41. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Бойцов С. А. и др. Временные методические рекомендации: "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19". Профилактическая медицина. 2020;23(3-2):4-41. doi:10.17116/profmed2020230324.
9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.04.2021 N 404n "On approval of the Procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 30.06.2021 N 64042). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 27.04.2021 N 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". (Зарегистрировано в Минюсте России 30.06.2021 N 64042) http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388771/. (27 october 2021).
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 29.03.2019 N 173n "On approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 25.04.2019 N 54513). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 29.03.2019 N 173н "Об

утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2019 N 54513). https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/. (27 october 2021).

11. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. BMJ. 2016;352:i721. doi:10.1136/bmj.i721.
12. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence of arterial hypertension, treatment and its effectiveness in Russian Federation (The data of observational study ESSE-RF 2) The Rational Pharmakotherapy in Cardiology. 2019;14(5):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;14(5):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
13. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
14. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
15. Martsevich SYu, Drozdova LYu, Voronina VP. Health and education of a physician: two parts of the success. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(1):73-6. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Воронина В. П. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(1):73-6. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-1-73-76.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3106.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3106
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

Лукьянов М. М.[1], Марцевич С. Ю.[1], Пулин А. А.[2], Кутишенко Н. П.[1], Андреенко Е. Ю.[1], Воронина В. П.[1], Диндикова В. А.[1], Дмитриева Н. А.[1], Загребельный А. В.[1], Маковеева А. Н.[1], Лерман О. В.[1], Окшина Е. Ю.[1], Сгибнева А. С.[1], Смирнов А. А.[1], Белова Е. Н.[1], Кляшторный В. Г.[1], Кудряшов Е. В.[1], Карпов О. Э.[2], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить динамику возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний у больных, госпитализированных с COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) в период эпидемической волны, по данным госпитального регистра.

Материал и методы. В регистр ТАРГЕТ-ВИП (проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронаВИрусной инфекцией и внебольничной Пневмонией) включены 1130 пациентов, госпитализированных в НМХЦ им. Н. И. Пирогова с 06.04.2020г по 22.06.2020г с COVID-19, в возрасте 57,5±12,8 лет (51,2% мужчин). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были диагностированы у 51,6%, некардиальные хронические заболевания — у 48,6%, а ССЗ и/или некардиальные хронические заболевания — у 65,8% пациентов.

Результаты. Среди поступавших в стационар пациентов с каждой нед. возрастало число лиц старшего возраста: средний возраст пациентов значимо увеличивался на 0,77 года в нед. (p<0,001), при этом разница между 1-й нед. (52,8 года) и 11-й нед. (62,2 года) составила 9,4 лет; доля мужчин существенно не изменялась. Значимо возрастала доля пациентов с ССЗ — с 34,2 до 66,7%, в среднем, на 3,7% в нед. (p<0,001; Incidence Risk Ratio (IRR)=1,037; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,017-1,058), с хроническими некардиальными заболеваниями — с 32,5 до 43,2%, в среднем, на 2,5% в нед. (p<0,001; IRR=1,025; 95% ДИ: 1,002-1,049) и с ССЗ и/или хроническими некардиальными заболеваниями — с 47,5 до 75,3%, в среднем, на 3,2% в нед. (p<0,001; IRR=1,032; 95%ДИ: 1,017-1,048). За весь период доля лиц с артериальной гипертонией (АГ) составила 47,0%, с ишемической болезнью сердца (ИБС) — 15,4%, с хронической сердечной недостаточностью — 4,0% и с фибрилляцией предсердий (ФП) — 10,1%. Доля пациентов с АГ увеличивалась на 9,5% (p<0,001; отношение шансов (ОШ)=1,095; 95% ДИ: 1,047-1,144), с ИБС — на 9,4% (p=0,01; ОШ=1,094; 95% ДИ: 1,022-1,172) и с ФП — на 9,4% (p<0,001; ОШ=1,094; 95% ДИ: 1,023-1,170) в нед. Доля пациентов с сахарным диабетом составила 16,5%, с болезнями органов дыхания — 11,4%, с хронической болезнью почек (ХБП) — 12,6%, с болезнями органов пищеварения (БОП) — 22,5%, с ожирением — 6,1%. В течение эпидемической волны был наиболее выраженным рост доли пациентов с ХБП — на 6,2% (p=0,036; ОШ=1,062; 95% ДИ: 1,004-1,124) и с БОП — на 6,0% (p=0,01; ОШ=1,060; 95% ДИ: 1,014-1,109) в нед.

Заключение. По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП за 11 нед. эпидемической волны возраст пациентов увеличился на 9,4 лет, случаи ССЗ — в 1,9 раза (преимущественно АГ, ИБС, ФП) и хроническая некардиальная патология — в 1,3 раза (преимущественно ХБП и БОП). Эти тренды в госпитальной практике соответствовали еженедельному повышению доли пациентов с более высоким риском развития фатальных и нефатальных осложнений, что является основанием для дальнейших исследований с целью разработки системы комплексной прогностической оценки степени и скорости возрастания нагрузки на стационары в ходе развития эпидемической волны COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, госпитальный регистр, возрастные и гендерные характеристики, сердечно-сосудистые заболевания, хронические некардиальные заболевания, коморбидность, понедельная динамика, эпидемическая волна.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/10-2021
Рецензия получена 24/11-2021
Принята к публикации 01/12-2021

CC BY 4.0

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: loukmed@gmail.com
Тел.: +7 (916) 702-21-11

[Лукьянов М. М.* — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Пулин А. А. — к.м.н., заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Андреенко Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Маковеева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Сгибнева А. С. — ординатор, ORCID: 0000-0001-5631-2669, Смирнов А. А. — лаборант-исследователь отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Белова Е. Н. — программист, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0002-8169-8919, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Кудряшов Е. Н. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Для цитирования: Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреенко Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Маковеева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3106. doi:10.15829/1728-8800-2021-3106

Dynamics of age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-cardiovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave: data from TARGET-VIP registry

Lukyanov M. M.[1], Martsevich S. Yu.[1], Pulin A. A.[2], Kutishenko N. P.[1], Andreenko E. Yu.[1], Voronina V. P.[1], Dindikova V. A.[1], Dmitrieva N. A.[1], Zagrebelny A. V.[1], Makoveeva A. N.[1], Lerman O. V.[1], Okshina E. Yu.[1], Sgibneva A. S.[1], Smirnov A. A.[1], Belova E. N.[1], Klyashtorny V. G.[1], Kudryashov E. V.[1], Karpov O. E.[2], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Pirogov National Medical and Surgical Center. Moscow, Russia

Aim. According to hospital-based registry, to evaluate the age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-cardiovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave.

Material and methods. The TARGET-VIP register included 1130 patients aged 57,5±12,8 years (men, 51,2%) hospitalized at the Pirogov National Medical and Surgical Center from April 6, 2020 to June 22, 2020 with COVID-19. Cardiovascular diseases (CVDs) were diagnosed in 51,6% of patients, non-cardiovascular chronic diseases — in 48,6%, while CVDs and/or non-cardiovascular chronic diseases — in 65,8% of patients.

Results. The average age of patients significantly increased by an average of 0,77 years per week (p<0,001), while the difference between the 1st week (52,8 years) and 11th week (62,2 years) was 9,4 years; the proportion of men did not change significantly. The proportion of patients with CVDs increased significantly — from 34,2% to 66,7%, on average by 3,7% per week (p<0,001; Incidence Risk Ratio (IRR)=1,037; 95% confidence interval (CI), 1,017-1,058), with chronic non-cardiovascular diseases — from 32,5% to 43,2%, on average by 2,5% per week (p<0,001; IRR=1,025; 95% CI, 1,002-1,049), as well as those with CVDs and/or chronic non-cardiovascular diseases — from 47,5% to 75,3%, on average by 3,2% per week (p<0,001; IRR=1,032; 95% CI, 1,017-1,048). Over the entire period, the proportion of people with hypertension (HTN) was 47,0%, with coronary artery disease (CAD) — 15,4%, with heart failure (HF) — 4,0%, and with atrial fibrillation (AF) — 10,1%. The proportion of patients with HTN increased by 9,5% (p<0,001; OR=1,095; 95% CI, 1,047-1,144), with CAD — by 9,4% (p=0,01; OR=1,094; 95% CI, 1,022-1,172) and with AF — by 9,4% (p<0,001; OR=1,094; 95% CI, 1,023-1,170) per week. The proportion of patients with diabetes was 16,5%, with respiratory diseases — 11,4%, with chronic kidney disease (CKD) — 12,6%, with digestive diseases — 22,5%, with obesity — 6,1%. During the epidemic wave, the most pronounced increase in the proportion of patients with CKD was by 6,2% (p=0,036; OR=1,062; 95% CI, 1,004-1,124) and with digestive diseases — by 6,0% (p=0,01; OR=1,060; 95% CI, 1,014-1,109) per week.

Conclusion. According to the 11-week TARGET-VIP registry, the age of patients increased by 9,4 years, CVD cases — by 1,9 times (mainly HTN, CAD, AF), and chronic non-cardiovascular pathology — by 1,3 times (mainly CKD and digestive diseases). These trends in hospital practice corresponded to a weekly increase in the proportion of patients with a higher risk of fatal and non-fatal complications, which is the basis for further research in order to develop a system for a comprehensive prognostic assessment of the degree and rate of increase in the load on hospitals during COVID-19 epidemic wave.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, hospital-based registry, age and sex characteristics, cardiovascular diseases, chronic non-cardiovascular diseases, comorbidity, weekly dynamics, epidemic wave.

Relationships and Activities: none.

Lukyanov M. M.* ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Sgibneva A. S. ORCID: 0000-0001-5631-2669, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: loukmed@gmail.com

Received: 29/10-2021
Revision Received: 24/11-2021
Accepted: 01/12-2021

For citation: Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Zagrebelny A. V., Makoveeva A. N., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Sgibneva A. S., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M. Dynamics of age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-cardiovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave: data from TARGET-VIP registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(8):3106. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3106

АГ — артериальная гипертония, БОД — болезни органов дыхания, БОП — болезни органов пищеварения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, НМХЦ — Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТАРГЕТ-ВИП — проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемыми либо подтвержденными коронаВИрусной инфекцией и внебольничной Пневмонией, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019, IRR — Incidence Risk Ratio.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019) унесла жизни >5 млн человек и нанесла ущерб экономической и социальной жизни всего мирового сообщества. Каждую нед. продолжается регистрация млн новых случаев заражения инфекцией по всему миру [1, 2]. При этом возраст, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая некардинальная патология имеют важное прогностическое значение у больных с COVID-19 [3-10]. Однако у данной категории пациентов динамика возрастных и гендерных показателей, частоты диагностирования сопутствующих ССЗ и некардиальных заболеваний в ходе эпидемической волны COVID-19, в частности, среди госпитализированных в стационар, мало изучены. Созданный в России проспективный госпитальный регистр ТАРГЕТ-ВИП (проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронаВИрусной инфекцией и внебольничной Пневмонией) позволяет изучить клинико-анамнестические характеристики, структуру и динамику коморбидности у больных с COVID-19 в ходе эпидемической волны.

На основании вышеизложенного имеют научную новизну и практическую значимость результаты исследования, целью которого было оценить по данным госпитального регистра динамику возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны.

Материал и методы

В регистр ТАРГЕТ-ВИП включены 1130 пациентов, госпитализированных в НМХЦ им. Н. И. Пирогова с 06.04.2020 по 22.06.2020г по поводу COVID-19 (возраст 57,5±12,8 лет, 51,2% мужчин). Сопутствующие ССЗ были диагностированы в 51,6% случаев, некардиальные хронические заболевания — в 48,6%, ССЗ и/или некардиальные хронические заболевания — в 65,8%. За 11 нед. периода включения, соответствовавших эпидемической волне в г. Москве, число новых случаев COVID-19 в г. Москве 06.04.2020г и 22.06.2020г составило, соответственно, 691 и 662 (https://стопкоронавирус.рф), а максимальное число (6703 случая) зарегистрировано 07.05.2020. Оценена понедельная динамика среднего возраста пациентов и доли случаев следующих ССЗ: артериальной гипертонии (АГ); ишемической болезни сердца (ИБС); хронической сердечной недостаточности (ХСН); фибрилляции предсердий (ФП); перенесенных ранее инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Также была оценена динамика частоты диагностирования нижеперечисленной хронической некардиальной патологии: сахарного диабета (СД), болезней органов дыхания (БОД), хронической болезни почек (ХБП), болезней органов пищеварения (БОП), анемии, ожирения.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде M±SD или Me [Q25%; Q75%]. Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных — с применением критерия χ^2. При анализе понедельной динамики применялся регрессионный анализ. Для бинарных переменных (пол, наличие отдельных заболеваний) применялась логистическая регрессия с оценкой отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ). Для данных о числе тех или иных заболеваний (число ССЗ, хронических некардиальных заболеваний или их сумма) применялась регрессия Пуассона с оценкой Incidence Risk Ratio (IRR) и соответствующего 95% ДИ. В регрессионные модели в качестве ковариатов включались пол и возраст пациентов, поэтому статистическая значимость оценивалась с учетом поправки на эти показатели. Различия считались значимыми при $p<0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

Результаты

Динамика показателей возраста, гендерных характеристик и коморбидных хронических заболеваний у пациентов, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов за 11 нед. периода включения значимо увеличивался, в среднем, на 0,77 лет в нед., при этом разница данного показателя за первую нед. (52,8 лет) и 11-ю нед. (62,2 лет) составила 9,4 года. Доля мужчин за время наблюдения значимо не изменялась, при этом составила максимально 56,3% за первую нед. госпитализаций и минимально — 48,2% в 11-ю нед. ($p=0,145$; ОШ=0,973; 95% ДИ: 0,938-1,009). С 1-й по 11-ю нед. периода включения доля лиц с ССЗ возросла в 1,9 раза, с хроническими некардиальными заболеваниями — в 1,3 раза, с наличием ССЗ и/или некардиальной патологии — в 1,6 раза.

Доля пациентов с ССЗ значимо возрастала, при этом число ССЗ на пациента увеличивалось, в среднем, на 3,7% в нед. ($p<0,001$; IRR=1,037; 95% ДИ: 1,017-1,058). Доля пациентов с ССЗ была наименьшей в 1-ю нед. работы специализированного центра (34,2%) и наибольшей в течение 8-й и 11-й нед. (68,9 и 66,7%). Также значимо увеличивалась доля больных с хроническими некардиальными заболеваниями, а среднее число данных заболеваний на пациента увеличивалось на 2,5% в нед. ($p<0,001$; IRR=1,025; 95% ДИ: 1,002-1,049). Доля пациентов с ССЗ и/или хроническими некардиальными заболеваниями за анализируемый период возросла с 47,5 до 75,3%. Среднее число ССЗ и/или хронических некардиальных заболеваний увеличивалось на 3,2% в нед. ($p<0,001$; IRR=1,032; 95% ДИ: 1,017-1,048).

За весь период эпидемиологической волны доля лиц с АГ, в среднем, составила 47,0%, с ИБС без

Таблица 1

Динамика показателей возраста, гендерных характеристик и коморбидных хронических заболеваний у пациентов, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование

Показатель	Недели периода включения											ОШ/β/IRR	95% ДИ	p
	1 n=240	2 n=86	3 n=140	4 n=127	5 n=93	6 n=127	7 n=65	8 n=45	9 n=84	10 n=42	11 n=81			
Возраст (лет)	52,8±16,0	54,3±15,5	57,3±14,4	59,6±16,0	56,9±15,2	60,0±15,7	57,2±15,2	62,7±17,0	59,3±15,3	57,4±14,2	62,2±16,2	0,77	0,49; 1,06	<0,001
Доля мужчин (%)	56,3	48,8	49,3	52,8	52,7	50,4	50,8	48,9	41,7	57,1	48,2	0,973	0,938; 1,009	0,145
Доля лиц с ССЗ (%)	34,2	43,0	52,1	52,0	50,5	58,3	53,9	68,9	61,9	54,8	66,7	1,037	1,017; 1,058	<0,001
Доля лиц с некардиальными заболеваниями (%)	32,5	37,2	38,6	44,9	43,0	52,0	41,5	44,4	48,8	45,2	43,2	1,025	1,002; 1,049	<0,001
Доля лиц с ССЗ и/или некардиальными заболеваниями (%)	47,5	60,5	63,6	66,9	59,1	76,4	64,6	77,8	77,4	73,8	75,3	1,032	1,017; 1,048	<0,001

Примечание: ОШ (для показателя “доля мужчин”), β — “коэффициент β” (для показателя “возраст”), IRR (для показателей “доля лиц с ССЗ”, “доля лиц с некардиальными заболеваниями” и для сочетания данных показателей). ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2

Динамика частоты наличия ССЗ у больных, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование

Показатель, %	Недели периода включения											ОШ	95% ДИ	p
	1 n=240	2 n=86	3 n=140	4 n=127	5 n=93	6 n=127	7 n=65	8 n=45	9 n=84	10 n=42	11 n=81			
Доля лиц с АГ	30,0	39,5	50,0	49,6	46,2	54,3	49,2	62,2	57,1	47,6	64,2	1,095	1,047; 1,144	<0,001
Доля лиц с ИБС без ИМ	10,7	9,9	10,4	18,3	11,4	14,1	20,6	31,0	19,7	19,5	27,4	1,094	1,022; 1,172	0,010
Доля лиц с ИМ	2,5	5,8	3,6	5,5	5,4	4,7	3,1	6,7	9,5	2,4	9,9	1,060	0,970; 1,158	0,197
Доля лиц с ХСН	5,4	11,6	9,3	9,5	7,5	11,8	10,8	13,3	10,7	4,8	18,5	1,022	0,952; 1,097	0,538
Доля лиц с ФП	7,1	4,7	5,0	8,7	11,8	13,4	9,2	20,0	14,3	7,1	21,0	1,094	1,023; 1,170	<0,001
Доля лиц с ОНМК	2,1	2,3	3,6	7,9	5,4	5,5	4,6	2,2	2,4	4,8	3,7	1,003	0,912; 1,104	0,945

Примечание: ОНМК — все случаи МИ и транзиторной ишемической атаки. Наличие ИМ, ОНМК учитывается на дату госпитализации, развившиеся в стационаре ИМ, ОНМК не учитываются. АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Динамика частоты наличия хронической некардиальной патологии у больных, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование

Показатель, %	Недели периода включения											ОШ	95% ДИ	p
	1 n=240	2 n=86	3 n=140	4 n=127	5 n=93	6 n=127	7 n=65	8 n=45	9 n=84	10 n=42	11 n=81			
Доля лиц с СД	12,5	11,6	18,6	15,0	14,0	21,3	15,4	26,7	17,9	11,9	23,5	1,037	0,983; 1,091	0,154
Доля лиц с БОД	13,3	11,6	12,9	8,7	14,0	8,7	9,2	11,1	13,1	7,1	11,1	0,946	0,890; 1,006	0,079
Доля лиц с ХБП	6,7	14,0	13,6	11,8	15,1	10,2	15,4	17,8	11,9	21,4	19,8	1,062	1,004; 1,124	0,036
Доля лиц с анемией	1,7	2,3	3,6	4,7	3,2	3,9	3,1	2,2	3,6	7,1	6,2	1,062	0,960; 1,174	0,243
Доля лиц с БОП	14,6	18,6	17,9	25,2	22,6	33,9	21,5	26,7	28,6	28,6	24,7	1,060	1,014; 1,109	0,011
Доля лиц с ожирением	4,2	3,5	5,0	8,7	8,6	7,1	9,2	4,4	7,1	9,5	3,7	1,041	0,964; 1,124	0,304

Примечание: БОД — болезни органов дыхания, БОП — болезни органов пищеварения, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

ИМ — 15,4%. При этом доля пациентов с перенесенным ИМ и МИ, в среднем, составила 5,0 и 4,0%, доля пациентов с ХСН и с ФП — 4,0 и 10,1%, соответственно.

Динамика частоты наличия ССЗ у больных, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование представлена в таблице 2. В течение эпидемической волны с 1-й по 11-ю нед. госпитализаций наиболее выраженным был рост доли пациентов с АГ (с 30,0 до 64,2%, т.е. в 2,1 раза; p<0,001), ИБС (с 13,2 до 37,3%, т.е. в 2,8 раза; p<0,001) и ФП (с 7,1 до 21,0%, т.е. в 3,0 раза; p<0,001). Доля пациентов с АГ за неделю в среднем увеличивалась на 9,5% (p<0,001; ОШ=1,095; 95% ДИ: 1,047-1,144), у лиц с ИБС без ИМ — на 9,4% (p=0,01; ОШ=1,094; 95% ДИ: 1,022-1,172) и с ФП — на 9,4% (p<0,001; ОШ=1,094; 95% ДИ: 1,023-1,170). Не было зафиксировано значимого понедельного роста доли пациентов с ХСН, перенесших ИМ и МИ (p>0,05).

Доля пациентов с СД за 11 нед. Включения, в среднем, составила 16,5%, с болезнями органов дыхания — 11,4%, с ХБП — 12,6%, с БОП — 22,5%, с анемией — 3,5% и с ожирением — 6,1%. Динамика частоты диагностирования хронической некардиальной патологии у больных, госпитализированных в центр для лечения COVID-19 и внебольничной пневмонии, за период включения в исследование представлена в таблице 3. Из анализируемых хронических некардиальных заболеваний в наибольшей степени за период с 1-й по 11-ю нед. возрастала доля пациентов с ХБП (с 6,7 до 19,8%, т.е. в 3,0 раза; p<0,001) и с БОП (с 14,6 до 24,7%, т.е. в 1,7 раза; p=0,037). В течение эпидемической волны отмечался наиболее выраженный рост доли пациентов с БОП. Доля пациентов с ХБП за неделю увеличивалась, в среднем, на 6,2% (p=0,036; ОШ=1,062; 95% ДИ: 1,004-1,124), а лиц с БОП — на 6,0% (p=0,01; ОШ=1,060; 95% ДИ: 1,014-1,109). Не было зафиксировано значимого понедельного роста доли пациентов с СД, БОД, анемией и ожирением (p>0,05).

Обсуждение

Динамическое наблюдение за больными с COVID-19 в условиях пандемии, согласно опубликованным данным, выявило, что тяжесть клинического течения этого инфекционного заболевания увеличивается с более старшим возрастом пациентов, а прогноз в исследуемых когортах больных ухудшается не только с увеличением доли пожилых пациентов, но и с возрастанием доли лиц с ССЗ и/или хронической некардиальной патологией (в частности, с СД, заболеваниями органов дыхания, БОП, онкопатологией, ожирением) [6-9, 11, 12]. Кроме того, как и при других инфекциях дыхательных путей, COVID-19 может не только ухудшить течение ССЗ и некардиальной патологии, но и привести к развитию сердечно-сосудистых осложнений [6, 13-17].

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП выявлено, что за 11 нед. периода включения в исследование, которые в значительной степени соответствовали датам основной, наиболее выраженной части эпидемической волны COVID-19, выявлено статистически значимое понедельное увеличение возраста и частоты диагностирования сопутствующих ССЗ и некардиальной патологии. Таким образом, с каждой последующей неделей периода включения во время эпидемической волны COVID-19 среди госпитализированных больных нарастал риск развития фатальных и нефатальных осложнений. Это является негативным фактором с точки зрения того, что более тяжелых больных не только сложнее лечить [2, 17, 18], но у них и больше длительность лечения в стационаре [4, 5, 7-9]. Вышеизложенное в совокупности приводит к прогрессирующему повышению нагрузки на госпитальный этап оказания медицинской помощи в период эпидемической волны COVID-19 [2, 17, 18]. Возможно, одной из причин данного тренда является то, что в начале распространения коронавирусной инфекции и последующей эпидемии заболевали преимущественно более мобильные и молодые лица взрослого возраста, от которых впоследствии заражались более старшие члены их семей и трудовых коллективов, посетители массовых мероприятий, у значительной части которых более старший возраст был ассоциирован с наличием хронических неинфекционных заболеваний.

Более детальный анализ выраженности и скорости динамики нарастания риска развития фатальных и нефатальных осложнений у больных, госпитализируемых с COVID-19, в перспективе позволит прогнозировать возрастание нагрузки, как на конкретный стационар, так и на госпитальный этап в целом, с каждой последующей неделей эпидемической волны. Представляется весьма важным проведение сопоставления за период эпидемической волны данных о динамике возрастных показателей и частоты диагностирования прогностически значимой сопутствующей патологии в конкретных стационарах с аналогичными совокупными показателями для соответствующих отдельных городов и регионов в целом, в частности для г. Москвы. В случае выявления существенной корреляции динамики вышеуказанных показателей в конкретном стационаре (при наличии медицинского регистра получаются более углубленные данные по коморбидности) и в соответствующем регионе появится дополнительная возможность прогнозирования нагрузки на госпитальный этап в условиях последующих эпидемических волн с целью оптимизации

оказания госпитальной медицинской помощи. Это является предметом дальнейших исследований.

Заключение

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП с каждой из последующих 11 нед. периода работы специализированного центра, соответствующих длительности основной части эпидемической волны, среди госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов было выявлено значимое увеличение возраста (в среднем на 9,4 года), а также доли случаев сопутствующих ССЗ в 1,9 раза (преимущественно АГ, ИБС, ФП) и хронической некардиальной патологии в 1,3 раза (преимущественно ХБП и БОП). Эти тренды в госпитальной практике в период эпидемической волны COVID-19 соответствовали еженедельному повышению доли пациентов с более высоким риском развития фатальных и нефатальных осложнений. Не выявлено значимого изменения гендерного соотношения среди госпитализированных пациентов в ходе эпидемиологической волны. Полученные данные являются основанием для дальнейших исследований с целью разработки системы комплексной прогностической оценки степени и скорости возрастания нагрузки на госпитальный этап медицинской помощи в ходе развития эпидемической волны COVID-19.

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

Литература/References

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, 30 November 2021 (https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---30-november-2021).
2. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 13.1 of 17.11.2021. M. 2021. (In Russ.) Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 от 17.11.2021. М.: Минздрав России; 2021.
3. Drapkina OM, Drozdova LYu, Boitsov SA, et al. Temporary methodological recommendations: "Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary monitoring in the context of the COVID-19 pandemic". The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3):2004-41. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Бойцов С. А. и др. Временные методические рекомендации: "Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19". Профилактическая медицина. 2020;23(3):2004-41. doi:10.17116/profmed2020230324.
4. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(8):6-13. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). Профилактическая медицина. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
5. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
6. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А. О., Виллевальде С. В., Дупляков Д. В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
7. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
8. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARSCoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560- 4071-2021-4470.
9. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARSCoV-2 outbreak" (AKTIV). Russian Journal of Cardiology.

2021;26(3):4358. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесшИх инфицировАние SARSCoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций КоморбидныхпациенТов ИнфицироВанных в период второй волны SARSCoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2). Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4358. doi:10.15829/1560-4071-2021-4358.

10. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2021;17:135-49. doi:10.1038/s41574-020-00462-1.
11. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584:430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
12. Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
13. Wang Y, Wang Z, Tse G, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. J Arrhythm. 2020;36(5):827-36. doi:10.1002/joa3.12405.
14. Fun Q, Zhu H, Zhao J, et al. Risk factors for myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019 in China. ESC Heart Fail. 2020;10.1002/ehf2.13022. doi:10.1002/ehf2.13022.
15. Shlyakhto EV, Konradi AO, Villevalde SV, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Виллевальде С. В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
16. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М. Г., Шляхто Е. В., Аронов Д. М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560- 4071-2021-4487.
17. Kamalov AA, Mareev VY, Orlova IA. Conceptual approaches to finding effective treatment for a new coronavirus infection at different stages. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2021;76(1):43-50. (In Russ.) Камалов А. А., Мареев В. Ю., Орлова Я. А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):43-50. doi:10.15690/vramn1402.
18. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARSCoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3124.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3124
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц

Драпкина О. М.[1], Бернс С. А.[1], Горшков А. Ю.[1], Шишкова В. Н.[1], Рыжакова Л. Н.[1], Литинская О. А.[1], Иванова А. А.[1], Веретенникова А. В.[1], Башняк В. С.[1], Татаревич Е. Ю.[2]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. Москва, Россия

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) при значительном разнообразии имеющихся вакцин крайне актуально изучение их иммуногенности и длительности сохранения иммунного ответа.

Цель. В рамках проспективного наблюдательного исследования изучить особенности динамики уровня IgG к S белку коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) у лиц, вакцинированных против SARS-CoV-2 вакцинами "Гам-КОВИД-Вак" и "КовиВак".

Материал и методы. Проанализированы данные 93 человек, которые завершили первые 3 визита: 23 человека были привиты вакциной "Гам-КОВИД-Вак", 70 человек — "КовиВак". У исследуемых лиц проводился забор венозной крови перед введением I-го и II-го компонентов вакцины, а также через 42 дня со дня введения I-го компонента с целью количественного определения уровня IgG к S белку. Уровень антител (АТ) IgG к S белку определялся с использованием набора реагентов SARS-CoV-2 IgG ИФА-БЕСТ на аппарате InfiniteF50 TECAN.

Результаты. Выраженный и статистически значимый прирост уровня АТ (IgG к S белку) наблюдался в группе вакцинированных "Гам-КОВИД-Вак". В группе вакцинированных "КовиВак" был зарегистрирован прирост уровня АТ класса IgG к S белку в абсолютных значениях, однако при анализе динамики уровня АТ данный прирост не достиг статистической значимости.

Заключение. Полученные данные показывают, что уровень АТ к S белку через 42 дня после вакцинации "Гам-КОВИД-Вак" достоверно выше, чем после вакцинации "КовиВак", однако рост уровня IgG в обеих группах свидетельствует о способности обеих вакцин стимулировать выработку АТ к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: вакцинация, коронавирусная инфекция, COVID-19, Гам-КОВИД-Вак, КовиВак, антитела IgG к SARS-CoV-2.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках ГЗ №121093000069-9.

Поступила 09/11-2021
Рецензия получена 22/11-2021
Принята к публикации 29/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Шишкова В. Н., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Иванова А. А., Веретенникова А. В., Башняк В. С., Татаревич Е. Ю. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3124. doi:10.15829/1728-8800-2021-3124

Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals

Drapkina O. M.[1], Berns S. A.[1], Gorshkov A. Yu.[1], Shishkova V. N.[1], Ryzhakova L. N.[1], Litinskaya O. A.[1], Ivanova A. A.[1], Veretennikova A. V.[1], Bashnyak V. S.[1], Tatarevich E. Yu.[2]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]National Medical Research Center for Endocrinology. Moscow, Russia

In the context of the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, it is extremely important to study immunogenicity and immune response duration in different vaccines.

Aim. As part of a prospective observational study, to study the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in individuals vaccinated with the Gam-COVID-Vac and CoviVac vaccines.

Material and methods. The data of 93 people who completed the first 3 visits were analyzed, 23 of whom were vaccinated with the Gam-COVID-Vac vaccine and 70 people — with the CoviVac vaccine. We collected blood before the injection of vaccine doses I and II, as well as 42 days after the injection of dose I in order to quantitatively determine IgG levels. The level of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies was determined using the SARS-CoV-2 IgG ELISA-BEST reagent kit on the InfiniteF50 TECAN system.

Results. A significant increase in anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies was observed in those vaccinated with Gam-COVID-Vac. In the group of CoviVac vaccine, an increase in the level anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in absolute values was recorded, however, this increase did not reach statistical significance.

Conclusion. The data obtained show that the level of anti-SARS-CoV-2 S-protein antibodies 42 days after Gam-COVID-Vac vaccination is significantly higher than after CoviVac vaccination. However, an

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: svberns@yandex.ru
Тел.: + 7 (916) 929-08-92

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики института профессионального образования и аккредитации, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Шишкова В. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1042-4275, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Иванова А. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Веретенникова А. В. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0003-3658-8013, Башняк В. С. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9378-9378, Татаревич Е. Ю. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0003-1133-974X].

increase in the level of IgG in both groups indicates the ability of both vaccines to stimulate the production of anti-SARS-CoV antibodies.
Keywords: vaccination, coronavirus infection, COVID-19, Gam-COVID-Vac, CoviVac, anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies.

Relationships and Activities. The work was carried out within the State Assignment № 121093000069-9.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S. A.* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Shishkova V. N. ORCID: 0000-0002-1042-4275, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Veretennikova A. V. ORCID: 0000-0003-3658-8013, Bashnyak V. S. ORCID: 0000-0001-9378-9378, Tatarevich E. Yu. ORCID: 0000-0003-1133-974X.

*Corresponding author:
svberns@yandex.ru

Received: 09/11-2021
Revision Received: 22/11-2021
Accepted: 29/11-2021

For citation: Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Shishkova V. N., Ryzhakova L. N., Litinskaya O. A., Ivanova A. A., Veretennikova A. V., Bashnyak V. S., Tatarevich E. Yu. Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3124. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3124

АТ — антитела, СИРИУС — Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакциниРованных протИв вирУСа SARS-CoV2, BAU — binding antibody units, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Введение

В конце 2019г в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, получившая название COVID-19 (Coronavirus disease 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) [1]. В связи с крайне быстрым ростом числа зараженных во всем мире, уже весной 2020г заболевание было признано пандемией.

По официальной статистике на ноябрь 2021г в мире зарегистрировано >246 млн случаев COVID-19, из которых 4,99 млн закончились летальным исходом [2]. На момент написания статьи (30 ноября 2021г) в России с нарастающим числом было заражено >9,64 млн человек, из которых >275 тыс. человек погибло [3]. Чтобы остановить дальнейший рост масштабов пандемии и не допустить коллапса систем здравоохранения, для ученых всего мира первоочередной задачей стала разработка методов специфической профилактики COVID-19. В условиях пандемии COVID-19, когда количество заболевших во всем мире, в т.ч. и в РФ, продолжает возрастать, одним из высокоэффективных методов, способных сдержать распространение инфекции, является массовая вакцинация населения. В настоящее время в РФ для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины: комбинированная векторная вакцина “Гам-КОВИД-Вак”, комбинированная векторная вакцина “Гам-КОВИД-Вак-Лио”, вакцина на основе пептидных антигенов “ЭпиВакКорона”, вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная “КовиВак”, вакцина для профилактики COVID-19 “Спутник Лайт”, вакцина на основе пептидных антигенов (“ЭпиВакКорона-Н”) [4].

Одной из первых в мире вакцин против COVID-19 явилась отечественная вакцина “Гам-КОВИД-Вак”, разработанная в ФГБУ “НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи”. “Гам-КОВИД-Вак” — векторная вакцина, полученная биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов: компонент I и компонент II. В состав компонента I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2, в состав компонента II входит вектор на основе аденовируса человека 5-го серотипа, также несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2 [1]. Оба компонента вакцины вводятся внутримышечно, раздельно, с интервалом в 21 день.

Известно, что применение аденовирусных векторов для быстрой доставки антигенов, индуцирует как клеточный, так и гуморальный иммунитет даже после однократного введения, в то время как применение двух компонентов вакцины позволяет получить надёжный и продолжительный иммунный ответ [5]. Проведенные клинические испытания I-II фазы первой комбинированной векторной вакцины “Гам-КОВИД-Вак”, завершившиеся к началу августа 2020г, показали высокую иммуногенность и, что немаловажно, хорошую переносимость у здоровых участников. Важно отметить, что количество побочных эффектов не отличалось от числа таковых для других аналогичных векторных вакцин, при этом серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [6]. Результаты III фазы клинических испытаний вакцины “Гам-КОВИД-Вак” были опубликованы в журнале “The Lancet”. Применение “Гам-КОВИД-Вак” показало эффективность 91,6% (95% доверительный интервал 85,6-95,2) и высокий профиль безопасности. Нейтрализующие антитела (АТ) класса IgG к SARS-CoV-2 после вакцинации “Гам-КОВИД-Вак” были обнаружены у 98% добровольцев [7].

Полученные данные были подтверждены и при исследовании эффективности и безопасности вак-

цины в реальной клинической практике [8]. Ни у одного из 204 вакцинированных "Гам-КОВИД-Вак" в течение 42 дней после введения I-го компонента вакцины не развилось серьезных нежелательных явлений, а коэффициент позитивности уровня IgG составил 16,2.

Другая одобренная в РФ вакцина "КовиВак" представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм "AYDAR-1", полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированного бета-пропиолактоном. Вакцина "КовиВак" показала высокую эффективность и безопасность в доклинических исследованиях на грызунах и приматах [9], в настоящее время завершается III фаза клинических испытаний.

Учитывая разнообразие существующих вакцин, в настоящее время крайне актуально изучение их иммуногенности и длительности сохранения иммунного ответа.

Цель исследования — в рамках проспективного наблюдательного исследования изучить особенности иммунного статуса у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2.

Запланировано оценить динамику уровня АТ к S белку у вакцинированных лиц перед введением I-го компонента вакцины, перед введением II-го компонента, а также через 42 дня, 3, 6 и 12 мес. после введения I-го компонента вакцины. В рамках исследования проводится сбор и анализ данных о переносимости вакцин против вируса SARS-CoV-2, а также информации о клинических данных участников исследования (антропометрические параметры, социальный статус, результаты объективного осмотра, сопутствующая патология, принимаемые препараты и др.). В настоящей работе анализируются данные тех пациентов, которые завершили первые 3 визита (0 день, 14-21 день, 42 день).

Материал и методы

Представленная работа демонстрирует первые результаты продолжающегося в настоящее время исследования СИРИУС (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакциниРованных протИв вирУСа SARS-CoV2).

Критерии включения:

— возраст ⩾18 лет;

— лица, не имеющие противопоказаний к вакцинации;

— жители Москвы и Московской области;

— подписавшие информированное согласие.

Критерии невключения:

— наличие противопоказаний к вакцинации;

— известная перенесенная ранее COVID-19;

— предшествовавшая вакцинация против вируса SARS-CoV-2;

— отказ от участия в исследовании.

В исследование СИРИУС по состоянию на 1 ноября 2021г включены 1090 человек, из них 93 человека завершили первые 3 визита: 23 человека привиты вакциной "Гам-КОВИД-Вак", 70 человек — "КовиВак". Пациенты имели возможность выбрать, какой вакциной прививаться. У исследуемых лиц проводился забор венозной крови перед введением I-го и II-го компонентов вакцины, а также через 42 дня со дня I-го компонента с целью количественного определения уровня IgG к S белку. За время, прошедшее между визитами, участники исследования не контактировали с лицами, зараженными COVID-19.

Протокол № 05-07/21 от 03.06.2021 научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. Подписанное информированное согласие на проведение процедуры было получено от всех пациентов.

Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови определялся с использованием набора реагентов SARS-CoV-2 IgG ИФА-БЕСТ для оценки гуморального иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, а также для определения уровня поствакцинального иммунитета, сформированного на S-белок (включая рецептор-связывающий домен — receptor domen binding, RDB) вируса SARS-CoV-2, на аппарате InfiniteF50 TECAN. При количественном определении IgG к S белку SARS-CoV-2 референсным является значение 10 BAU/мл (binding antibody units — единицы связывающих антител). Значения <10 BAU/мл являются отрицательными (АТ отсутствуют или их уровень ниже предела детекции), значения >10 BAU/мл являются положительными.

Для статистической обработки результатов применяли программу R, SPSS v.20.0. Уровень значимости различий принимали равным $p<0,05$. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критериев W — Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, значений показателей асимметрии и эксцесса, гистограмм распределения и квантильных диаграмм. Переменные представляли в виде "Me (Q25; Q75)", где Me — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль, для долей и частот данные представлены в процентах. Для сравнения групп использовались непараметрические критерии: независимых групп — критерий Манна-Уитни, зависимых групп — критерий Уилкоксона.

Результаты

В исследование вошли 93 пациента, из которых 23 были привиты "Гам-КОВИД-Вак", 70 — "КовиВак". В группе вакцинированных "Гам-КОВИД-Вак" (1-я исследуемая группа) средний возраст участников составил 43 года (31; 58), в группе "КовиВак" (2-я исследуемая группа) — 45 лет (23; 53). В 1-й группе исследуемых было 30,4% мужчин, во 2-й — 22,9%. Таким образом, по возрастному и гендерному составу группы не различались. Участники обеих групп вакцинированных были также сопоставимы по массе тела, росту, индексу массы тела, статусу курения и количеству вакцинированных от гриппа (таблица 1).

Таблица 1

Возрастной и гендерный состав, характеристики участников исследования

Параметры	Вакцина		p
	Гам-КОВИД-Вак n=23	КовиВак n=70	
Возраст, лет	43 (31; 58)	45 (23; 53)	0,890[1]
Пол, муж./жен., n (%)	7 (30,4)/16 (69,6)	16 (22,9)/54 (77,1)	0,651[2]
Масса, кг	73 (59; 87)	68 (60; 82)	0,240[1]
Рост, см	165 (162; 176)	168 (164; 174)	0,608[1]
Индекс массы тела, кг/м^2	25,0 (22,2; 30,8)	23,7 (21,5; 27,3)	0,132[1]
Курение, нет/да, n (%)	21 (91,3)/2 (8,7)	51 (72,9)/19 (27,1)	0,086[3]
Вакцина от гриппа, нет/да, n (%)	11 (47,8)/12 (52,2)	31 (44,3)/39 (55,7)	0,957[2]

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентили, p — уровень значимости, [1] — критерий Манна-Уитни, [2] — критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, [3] — точный критерий Фишера.

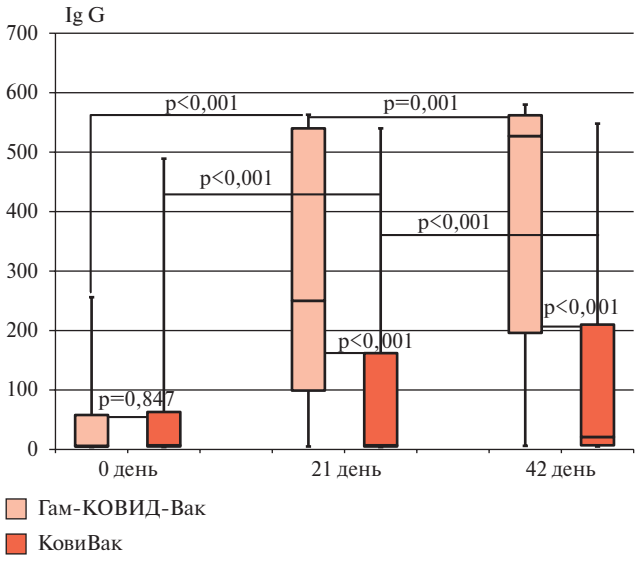


Рис. 1 Уровень IgG в исследуемых группах вакцинированных лиц за период наблюдения.

Примечание: “усы” — минимальное и максимальное значения, границы “ящика” — Q25-Q75, линия внутри “ящика” — медиана.

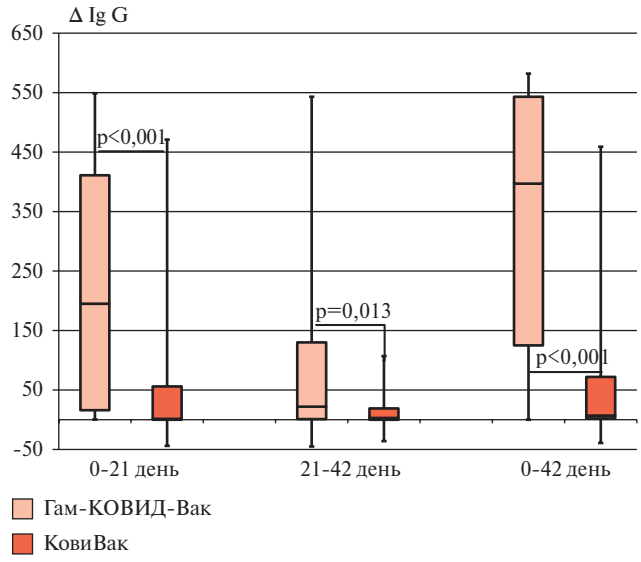


Рис. 2 Динамика уровня IgG к S белку в исследуемых группах вакцинированных лиц.

Примечание: “усы” — минимальное и максимальное значения, границы “ящика” — Q25-Q75, линия внутри “ящика” — медиана.

Был проведен анализ данных об уровне IgG к S белку у вакцинированных лиц перед введением вакцины, перед вторым компонентом и на 42-й день после введения первого компонента (рисунок 1).

В 1-й группе вакцинированных Me уровня АТ IgG к S белку на первом визите составила 6 BAU/мл (Q25 — 5 BAU/мл; Q75 — 58 BAU/мл), во 2-й группе — 7 BAU/мл мл (Q25 — 5 BAU/мл; Q75 — 63 BAU/мл), при этом значимой разницы в базовом уровне IgG к S белку между исследуемыми группами не выявлено (p=0,847). Положительным считается референсный уровень >10 BAU/мл. К моменту второго визита наблюдались статистически значимые различия в уровне IgG к S белку между вакцинированными 1-й и 2-й исследуемых групп. В абсолютных значениях Me уровня АТ (IgG к S белку) в 1-й исследуемой группе составила 250 BAU/мл (Q25 — 99 BAU/мл; Q75 — 540 BAU/мл), в то время как во 2-й группе — 7 BAU/мл (Q25 — 5 BAU/мл; Q75 — 162 BAU/мл). К моменту третьего визита Me уровня IgG к S белку у вакцинированных в 1-й группе достигла 527 BAU/мл (Q25 — 196 BAU/мл; Q75 — 580 BAU/мл), во 2-й — 21 BAU/мл (Q25 — 7 BAU/мл; Q75 — 210 BAU/мл). Различия между двумя группами на втором и третьем визитах были статистически значимыми (p<0,001).

Результаты анализа динамики титра АТ IgG к S белку в обеих исследуемых группах вакцинированных лиц представлены на рисунке 2.

Приведенные данные демонстрируют, что у вакцинированных 1-й исследуемой группы по сравнению с вакцинированными 2-й группы был отмечен выраженный и достоверный прирост Me уровня АТ к S белку как при сравнении первого и второго, так и при сравнении первого и третьего визитов (p<0,001). При сравнении различий в уровне АТ между двумя группами за период со второго по третий визит статистически значимого прироста

обнаружено не было ни для "Гам-КОВИД-Вак", ни для "КовиВак". Ме прироста уровня IgG к S белку после введения "Гам-КОВИД-Вак" на 42 день составила 397 BAU/мл.

Обсуждение

Таким образом, выраженный и статистически значимый прирост уровня АТ (IgG к S белку) наблюдался лишь в 1-й исследуемой группе. Несмотря на то, что во 2-й исследуемой группе был зарегистрирован прирост уровня АТ (IgG к S белку) в абсолютных значениях, данный прирост оказался статистически незначимым при анализе динамики уровня АТ. Можно утверждать, что при увеличении размера выборки полученные результаты будут воспроизводимы.

В последнее время появилась новая информация в журнале "The Lancet", подтверждающая безопасность, хорошую переносимость и иммуногенность вакцины "Спутник Лайт". В открытом проспективном нерандомизированном исследовании I/II фазы основными критериями положительного результата вакцинации были антиген-специфический гуморальный иммунитет (АТ Anti-RBD-SARS-CoV-2, измеренные с помощью ELISA в дни 1, 10, 28 и 42) и безопасность (количество участников с нежелательными явлениями, отслеживаемыми на протяжении всего исследования). Вторичными конечными точками являлись антиген-специфический клеточный иммунитет (измеряемый антиген-зависимой пролиферацией CD4 + и CD8 + Т-клеток, количеством антиген-специфичных клеток, продуцирующих интерферон-γ, а также концентрацией интерферона-γ при рестимуляции антигена) и изменение нейтрализующих АТ (измерено в анализе нейтрализации SARS-CoV-2).

В ходе исследования выявлены лёгкие нежелательные явления у 66,4% вакцинированных, средней тяжести — у 5,5%, тяжелых явлений выявлено не было. Иммуногенность зависела от исходного титра АТ, у 14 серопозитивных добровольцев RBD-специфичные IgG к 10-му дню после прививки возросли с 594 почти до 27 тыс. BAU/мл, у 96 серонегативных — до 29 тыс. BAU/мл. К 42 дню сероконверсия, соответственно, составила 92,9%, антиген-специфический клеточный иммунитет развился у 100% серопозитивных и 96% серонегативных добровольцев [10].

После введения вакцины "КовиВак" у вакцинированных лиц наблюдался рост уровня IgG в абсолютных значениях, тогда как динамика прироста не была столь выраженной, как в 1-й группе. Причиной подобного результата может быть небольшой размер выборки. Требуется анализ большего числа пациентов и их наблюдение на протяжении более продолжительного времени, для того чтобы делать более точные выводы о способности "КовиВак" стимулировать выработку АТ к S белку. Авторы подчеркивают, что полученные результаты не позволяют судить об эффективности той или иной вакцины. С начала наблюдения до третьего визита среди участников не было зарегистрировано ни одного нового случая заражения COVID-19. В рамках исследования СИРИУС продолжается динамическое наблюдение за пациентами, у которых проанализирован уровень АТ к S белку в данной работе, с целью оценки уровня АТ через 3 мес., полгода и год после введения I-го компонента вакцины. Набор пациентов в исследование СИРИУС продолжается, что в скором времени позволит повторить анализ динамики уровня АТ на большей выборке пациентов.

Заключение

В условиях пандемии COVID-19 актуально продолжение изучения действия вакцин против COVID-19, т.к. вакцинация — это единственный метод специфической профилактики данного заболевания. Исследование СИРИУС направлено на оценку уровня АТ к S белку в различные периоды после введения вакцин, одобренных к применению на территории РФ. Данные, полученные в первой из готовящейся серии работ, показывают, что уровень АТ к S белку через 42 дня после вакцинации "Гам-КОВИД-Вак" достоверно выше, чем после вакцинации "КовиВак", однако рост уровня IgG наблюдался в обеих группах. Для того, чтобы получить больше информации об иммуногенности данных вакцин, необходим анализ большего числа пациентов, а также данные об уровне АТ к S белку через 3, 6 и 12 мес. после вакцинации.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках ГЗ №121093000069-9.

Литература/References

1. Livzan MA, Drapkina OM, Nikolaev NA, et al. Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its Assumption. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2916. (In Russ.) Ливзан М. А., Драпкина О. М., Николаев Н. А. и др. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2916. doi:10.15829/1728-8800-2021-2916.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. https://covid19.who.int/.
3. Official dashboard: COVID-19 in Russia. (In Russ.) Оперативные данные. Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале — стопкоронавирус.рф. https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai.
4. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Prevention, diagnostics and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Update 13 14.10.2021. Moscow, Ministry of Health of Russian Fe-

deration, 2021. 237 p. (In Russ.) Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Версия 13 от 14.10.2021г. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 237 с.

5. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. Hum Vaccin Immunother. 2017;13:613-20. doi:10.1080/21645515.2016.1238535.
6. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020;396:887-97. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
8. Drapkina OM, Ryzhakova LN, Shishkova VN, et al. First real-world experience of Gam-COVID-Vac Sputnik V vaccine use. The Russian Journal of Prevention Medicine. 2021;24(10):53-60. (In Russ.) Драпкина О. М., Рыжакова Л. Н., Шишкова В. Н. и др. Первый опыт применения вакцины Гам-КОВИД-Вак “Спутник V” в условиях реальной клинической практики. Профилактическая медицина. 2021;24(10):53-60. doi:10.17116/profmed20212410153.
9. Kozlovskaya LI, Piniaeva AN, Ignatyev GM, et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. Emerg Microbes Infect. 2021;10(1):1790-806. doi:10.1080/22221751.2021.1971569.
10. Tukhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. Lancet Reg Health Eur. 2021;11:100241. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100241.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3093.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3093
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии

Шмидт Е. А.[1], Бернс С. А.[1,2], Пенская Т. Ю.[1], Жидкова И. И.[1], Груздева О. В.[1], Барбараш О. Л.[1]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово;
[2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными методами у пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), приверженных к длительной антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. Изучена кровь 23 пациентов с ТЭЛА, находящихся на режиме продленной антикоагулянтной терапии. Проведено исследование коагулограммы, D-димера, тромбодинамики, тромбоэластография и тест генерации тромбина.

Результаты. Тест генерации тромбина показывает значимое увеличение времени его образования, при этом максимальное количество тромбина, образовавшееся за данное время, вдвое меньше, чем референсные показатели. Отмечается незначительно повышенный показатель медианы скорости образования фибринового сгустка в тесте тромбодинамики — 30,4 мкм/мин при показателе нормокоагуляции 20-29 мкм/мин. Результат тромбоэластографии также отражает гипокоагуляционное состояние крови, по показателям R, Angle α и CI.

Заключение. Применение интегральных методов оценки состояния тромботической готовности в сочетании с рутинной коагулограммой дает полное представление о состоянии коагуляционного потенциала крови у пациентов после ТЭЛА, нуждающихся в продленной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, антикоагулянтная терапия, тромбодинамика, тромбоэластография, тест генерации тромбина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/10-2021
Рецензия получена 03/11-2021
Принята к публикации 12/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Шмидт Е. А., Бернс С. А., Пенская Т. Ю., Жидкова И. И., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3093. doi:10.15829/1728-8800-2021-3093

Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy

Shmidt E. A.[1], Berns S. A.[1,2], Penskaya T. Yu.[1], Zhidkova I. I.[1], Gruzdeva O. V.[1], Barbarash O. L.[1]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the blood coagulation status by various laboratory methods in patients after pulmonary embolism (PE) receiving long-term anticoagulant therapy.

Material and methods. The blood of 23 patients with pulmonary embolism, who received long-term anticoagulant therapy, was studied. The study of coagulation profile, D-dimer, thrombodynamics, thromboelastography and thrombin generation test were carried out.

Results. The thrombin generation test shows a significant increase in the time of its formation, while the maximum amount of thrombin formed is half that of the reference values. There is a slightly increased median fibrin clot growth rate in the thrombodynamics test — 30,4 μm/min with a normal coagulation rate of 20-29 μm/min. The result of thromboelastography also reflects the blood hypocoagulation, in terms of R, Angle α and CI.

Conclusion. Integral methods for assessing the thrombotic readiness in combination with a routine coagulation panel demonstrate a complete picture of blood coagulation potential in patients after pulmonary embolism requiring long-term anticoagulant therapy.

Keywords: venous thromboembolism, anticoagulant therapy, thrombodynamics, thromboelastography, thrombin generation test.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: e.a.shmidt@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: e.a.shmidt@mail.ru
Тел.: +7 (905) 960-56-15

[Шмидт Е. А.* — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Пенская Т. Ю. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0001-6548-0226, Жидкова И. И. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-4819-5965, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

Shmidt E. A.* ORCID: 0000-0003-3215-2140, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Penskaya T. Yu. ORCID: 0000-0001-6548-0226, Zhidkova I. I. ORCID: 0000-0002-4819-5965, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 18/10-2021
Revision Received: 03/11-2021
Accepted: 12/11-2021

For citation: Shmidt E. A., Berns S. A., Penskaya T. Yu., Zhidkova I. I., Gruzdeva O. V., Barbarash O. L. Coagulation status in patients with pulmonary embolism receiving long-term anticoagulant therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3093. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3093

АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, ТЭГ — тромбоэластография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Введение

Ведение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) регламентировано международными и отечественными клиническими рекомендациями, однако, как показали результаты российского регистра СИРЕНА (РосСИйский Регистр пациеНтов с тромбоэмболией легочной Артерии), проведенного в 2018-2019гг, наблюдается хорошая приверженность к современным рекомендациям в плане диагностики ТЭЛА, в то время как медикаментозная терапия только в половине случаев соответствовала стандартам [1, 2]. Одной из наиболее острых проблем после перенесенной ТЭЛА является рецидивирующее течение заболевания. Частота рецидива в течение первого года наблюдения составляет 11%, при этом ~ половины всех случаев являются фатальными [3]. Самой весомой причиной развития рецидива ТЭЛА является отмена антикоагулянтных препаратов ранее 6 мес. у лиц с высоким риском рецидива заболевания. Продленная антикоагулянтная терапия (АКТ) показана ряду пациентов при наличии высокого риска рецидива ТЭЛА, однако не следует забывать о риске кровотечений при стойком ингибировании факторов свертывания крови. Изучение безопасности продленной АКТ становится приоритетной задачей в современных условиях вторичной профилактики рецидивирующего течения ТЭЛА. Внедрение в практику интегральных методов оценки плазменного и тромбоцитарного гемостаза — тромбоэластография (ТЭГ), тест генерации тромбина, тромбодинамика, позволяют осуществлять адекватный контроль приема антикоагулянтных препаратов. Однако, несмотря на схожие фундаментальные принципы измерений, результаты, получаемые при проведении интегральных методов, могут существенно различаться, недостаточно данных о сопоставлении интегральных тестов с результатами традиционных клоттинговых тестов (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время), что может существенно влиять на тактику и продолжительность лечения пациентов с ТЭЛА [4-6].

Цель — изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными методами у пациентов после перенесенной ТЭЛА, приверженных к длительной АКТ.

Материал и методы

Из регистра пациентов с ТЭЛА (n=185) были отобраны лица, которым показана продленная терапия антикоагулянтами >12 мес. после первичного эпизода ТЭЛА. В рамках поискового научного исследования 2020-419-18 “Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии” изучены 23 пациента, которые прошли 15-месячный период наблюдения, продолжая прием антикоагулянтных препаратов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Все пациенты имели высокий риск рецидива тромбоэмболических осложнений.

Клиническая характеристика выборки пациентов с ТЭЛА представлена в таблице 1.

Материалом исследования являлась венозная кровь, взятая из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов. Последний прием ривароксабана был 24 ч назад, апиксабана и дабигатрана — 12 ч назад и варфарина >15 ч назад.

Наиболее доступным методом является выполнение коагулограммы с определением стандартных параметров. Уровень D-димера определялся на универсальном автоматическом анализаторе CEVERON-ALPHA (Technoclone, Vienna, Австрия) с использованием стандартизированных тест-систем этой же фирмы.

С помощью теста генерации тромбина оценивали количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и бедной тромбоцитами плазме крови. Оценивали следующие параметры: *Lag time* (tLag, мин) — время инициации процесса свертывания крови, характеризует начало образования тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина; *Peak thrombin* (Peak, нмоль/л) — максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы; *Time to peak* (tPeak, мин) — время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина; *ETP* (AUC, нмоль) — эндогенный тромбиновый потенциал, измеряется площадью под кривой генерации тромбина; скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) рассчитывается как отношение Peak к разнице между tPeak и tLag, т.е. V=Peak/(tPeak−tLag). Параметры tPeak и tLag отражают конечный и наиболее

функционально значимый результат — снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов [7-9].

Помимо этого, для контроля состояния плазменного гемостаза использовался метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). С этой целью применялась диагностическая лабораторная система "Регистратор тромбодинамики Т-2" компании ГемаКор (Россия). Для анализа доступны следующие показатели пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [10].

Еще один метод, позволяющий оценить степень активности фибринолиза, как плазменной, так и тромбоцитарной компоненты системы свертывания — ТЭГ. Во время первой фазы свертывания крови (4-10 мин) образуется тромбокиназа, во вторую фазу формируется сгусток (длительность фазы 5-8 мин), а в третью фазу образуется фибрин, и кривая достигает максимальной амплитуды. Исследование ТЭГ выполняли с помощью тромбоэластографа TEG 5000 фирмы Haemoscope (США). Определяли следующие расчетные величины: R — время от момента начала анализа до образования первых нитей фибрина; K — время от момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (максимальное образование фибрина); α — угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость увеличения прочности фибриновой сети и характеризует уровень фибриногена в плазме; A — амплитуда в конкретный момент времени в ходе измерения; MA — максимальная амплитуда, отображающая максимальную прочность сгустка (на 80% обусловлена количеством и свойствами тромбоцитов, на 20% — количеством образовавшегося фибрина); PMA — прогнозируемая максимальная амплитуда, позволяющая выполнить раннюю диагностику дисфункции тромбоцитов еще до того момента, как максимальная амплитуда будет достигнута. PMA принимает следующие значения: 0 — показывает, что, скорее всего, MA достигнет хотя бы нижней границы диапазона нормальных значений; 1 — MA, скорее всего, не достигнет нижней границы диапазона нормальных значений; LY30 — выраженное в процентах отношение площади, ограниченной кривой тромбоэластограммы в течение 30 мин с момента достижения максимальной амплитуды к гипотетической площади той же кривой без признаков лизиса. Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка — его лизиса; EPL — предполагаемый процент лизиса сгустка, представляет собой прогноз отношения амплитуды колебаний в момент времени, соответствующий 30 мин после достижения максимальной амплитуды к максимальной амплитуде, выраженный в процентах. Начинает рассчитываться через 30 сек после достижения максимальной амплитуды и постоянно обновляется на протяжении 30 мин до того момента, когда он становится эквивалентным LY30; CI — коагуляционный индекс, который характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом. Нормальные значения коагуляционного индекса лежат в диапазоне между -3,0 и 3,0. Положительные значения вне этого диапазона (CI>3,0) указывают на то, что образец находится в состоянии гиперкоагуляции. Отрицательные значения (CI<-3,0) — в гипокоагуляции [11].

Таблица 1

Клиническая характеристика общей группы пациентов с ТЭЛА

Клинический критерий	Пациенты с ТЭЛА, n=23
Средний возраст, годы	60 (42; 74)
Мужчины/женщины, n (%)	13/10 (56,5/43,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (95,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (17,4)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (30,4)
Онкопатология в анамнезе, n (%)	2 (8,7)
ТЭЛА в анамнезе (до первичного эпизода), n (%)	14 (60,8)
Тромболитическая терапия госпитально, n (%)	6 (26,1)
Апиксабан, n (%)	5 (21,7)
Ривароксабан, n (%)	12 (52,1)
Дабигатран, n (%)	3 (13,1)
Варфарин, n (%)	3 (13,1)

Примечание: ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (Software Ltd., Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Q25-Q75). Сравнение в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения p<0,05.

Результаты

Анализ коагулограммы демонстрирует повышение значения медианы протромбинового времени 18,9 (16,1; 21,5) сек наряду с повышением показателя растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) 4,0 (3,5; 5,5) мг%, остальные показатели в пределах референсных значений (таблица 2).

Тест генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме показывает увеличение времени образования тромбина в 2,5 раза, при этом максимальное количество тромбина, образованное за данное время вдвое меньше, чем референсные показатели. Показатель эндогенного тромбинового потенциала плазмы и скорость образования тромбина значимо не превышают референсные значения, демонстрируя небольшое повышение медианы показателей в исследуемой группе пациентов. В присутствии тромбоцитов в плазме крови в 2 раза увеличивается как скорость образования тромбина, так и его количество по сравнению с показателями в обедненной тромбоцитами плазме (12,1 (3,7; 15,2) vs 5,3 (2,3; 9,1) нмоль/мин и 115,7 (64,7; 146,1)

Таблица 2

Значения показателей коагулограммы, теста генерации тромбина, тромбодинамики и ТЭГ в выборке пациентов с ТЭЛА на продленном режиме АКТ

Параметр	Медиана	Q25	Q75	Референсные значения
Коагулограмма				
D-димер, нг/л	99,0	88,00	101,00	0-400,0
МНО	1,14	1,05	1,27	0,8-1,2
ПТИ, %	84,43	70,88	97,79	70-130
Тромбиновое время, сек	18,90	16,10	21,50	14,0-16,0
Фибриноген, г/л	3,40	2,80	4,20	1,8-4,5
РФМК, мг %	4,00	3,50	5,50	0-3,5
АЧТВ, сек	32,00	29,60	35,20	26-36
Антитромбин III, %	97,00	83,40	111,50	70-130
Протеин С, %	105,00	96,00	135,00	60-160
Тест генерации тромбина				
tLag без Тц, мин	7,40	6,10	10,50	2,8 (2,0; 3,4)
tPeak без Тц, мин	20,70	15,70	24,50	9,5 (8,9; 10,2)
Peak без Тц, нмоль/л	58,20	37,10	84,20	122,8 (115; 130)
AUC без Тц, нмоль	1564,50	1194,90	1892,30	1260 (1017; 1890)
VI без Тц, нмоль/мин	5,30	2,30	9,10	5,1 (4,2; 7,8)
tLag Тц +, мин	6,50	5,70	8,90	-
tPeak Тц +, мин	18,50	15,60	23,80	-
Peak Тц +, нмоль/л	115,70	64,70	146,10	-
AUC Тц +, нмоль	2678,00	1913,90	2841,40	-
VI Тц +, нмоль/мин	12,10	3,70	15,20	-
ТЭГ				
R, мин	9,50	8,90	11,80	5-7
K, мин	1,80	1,60	2,10	1-3
Angle α	64,70	58,90	66,40	53-630
MA, мм	66,10	63,10	71,00	59-68
PMA	0,00	0,00	0,00	-
G	611,40	259,60	778,30	-
EPL	0,00	0,00	4,00	-
A	64,40	60,90	69,90	-
CI	-1,10	-3,30	-0,40	-3; 3
LY30	0,00	0,00	1,00	-
LY60	6,85	1,60	12,10	-
A30	64,20	59,60	69,90	-
A60	57,00	51,70	62,30	-
CL30	99,60	96,30	100,00	-
CL60	87,30	80,30	94,30	-
CLT	11,20	9,40	25,10	-
TPI	55,30	45,30	67,10	-
TMA, мин	28,40	25,20	30,70	-
E	195,40	171,20	245,10	-
SP	8,65	7,90	9,90	-
Тромбодинамика				
V (скорость), мкм/мин	30,40	27,20	40,50	20-29
Vi (начальная скорость), мкм/мин	52,60	46,50	59,30	38-56
Vst (стационарная скорость), мкм/мин	30,00	27,20	31,90	20-29
Tlag (задержка роста), мин	1,20	1,00	1,50	0,6-1,5
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1119,50	934,00	1172,00	800-1200
D (плотность сгустка), усл. ед.	22598,50	21626,00	23327,00	15000-32000
Tsp (время появления спонтанных сгустков), мин	0,00	0,00	0,00	отсутствует

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ — протромбиновый индекс, РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, ТМА — время достижения максимальной прочности сгустка, ТЭГ — тромбоэластография, AUC — площадь под кривой, Тц — тромбоциты.

vs 58,2 (37,1; 84,2) нмоль, соответственно) (p<0,05), что указывает на влияние тромбоцитарного пути гемостаза на образование тромбов в условиях приема антикоагулянтных препаратов. На рисунке 1 продемонстрированы статистически значимые различия в пиковой концентрации тромбина в сыворотке крови у пациентов, принимающих различные антикоагулянты.

Отмечаются незначительно повышенные значения медианы скорости образования фибринового сгустка в тесте тромбодинамики — 30,4 мкм/мин при показателе нормокоагуляции 20-29 мкм/мин, остальные параметры, оцениваемые с помощью данного метода, — в пределах референсных значений.

Результат ТЭГ также отражает гипокоагуляционное состояние крови, т.к. увеличение времени реакции (R) >9 мин свидетельствует о замедлении образования тромбопластина и тромбина. В настоящем исследовании медиана данного показателя составила 9,5 (8,9; 11,80) мин. Показатель Angle α указывает на умеренную активность фибриногена. CI в выборке исследуемых пациентов находится в пределах референсных значений в отрицательном диапазоне — 1,10 (-3,30; -0,40), что демонстрирует эффективность АКТ без опасности развития гипокоагуляционного состояния, приводящего к кровотечению.

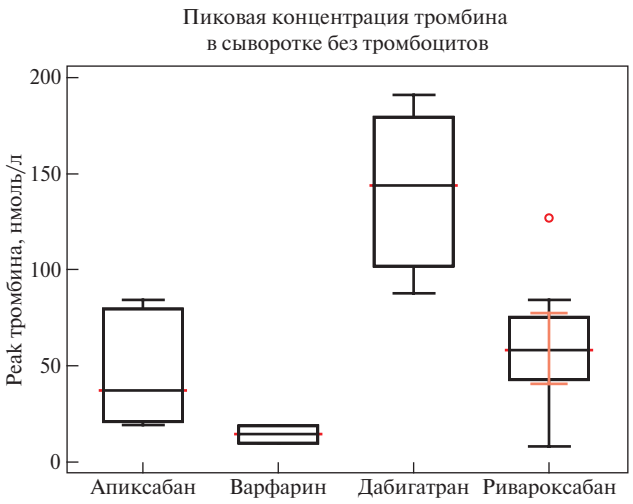


Рис. 1 Пиковая концентрация тромбина в обедненной тромбоцитами плазме у пациентов, принимающих различные антикоагулянты (p=0,005).

Обсуждение

В ряде исследований доказано, что отказ от продленной АКТ после 6 мес. приема, приводит к повторному тромбозу глубоких вен нижних конечностей в 11% случаев, а рецидив ТЭЛА наблюдается в 4-5% случаев [12]. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования PADIS-DVT (The Prolonged Anticoagulation During Eighteen Months versus Placebo After Initial Six-Month Treatment for a First Episode of Idiopathic Deep-Vein Thrombosis) показали эффективность продленной до 18 мес. АКТ по сравнению с 6-месячным периодом лечения после первого неспровоцированного тромбоза глубоких вен [13].

В настоящее время установлено, что пациенты с ТЭЛА должны получать терапию антикоагулянтами не <6 мес. в зависимости от уровня риска рецидива ТЭЛА, при этом пролонгированная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на 90%, что может быть сопряжено с повышением риска кровотечений [14]. Однако следует принимать во внимание, что минимальный риск рецидива ВТЭ наблюдается при наличии крупного транзиторного хирургического фактора риска — 1% в первый год (3% — за 5 лет), несколько выше он при нехирургических неустранимых факторах риска — 3% в 1-й год (15% — за 5 лет). Наибольший риск рецидива имеют пациенты с “неспровоцированной” ТЭЛА и те, у кого фактор риска тромбоза продолжает действовать — 10% за 1 год (30% — за 5 лет). Таким образом, риск рецидива ВТЭ после перенесенной ТЭЛА может варьироваться от 15 до 30% в течение 5 лет после индексного события [14]. При этом исследования последних лет доказали, что риск рецидива ВТЭ вновь нарастает при отмене АКТ спустя 6-12 мес. [15]. В связи с этими данными с каждым годом увеличивается количество пациентов, у которых велик риск рецидива ВТЭ и потребность в пролонгированной терапии антикоагулянтами, при этом в современной научной литературе недостаточно сведений о возможности контроля эффективности и безопасности длительного приема АКТ.

В настоящее время пролонгированная терапия осуществляется с использованием сниженных доз апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) и ривароксабана 10 мг/сут., которые не уступают по эффективности стандартной лечебной дозе в отношении профилактики развития рецидива ТЭЛА [16]. В настоящем регистре, отражающем реальную клиническую практику, в качестве пролонгированной терапии 52,1% пациентов принимали ривароксабан, 21,7% пациентов — апиксабан, в 13,1% случаев — варфарин, а также в 13,3% случаев — дабигатран, что не вполне соответствует современным европейским клиническим рекомендациям [14].

Результаты лабораторного контроля, который был предметом изучения в представленном исследовании, показали повышение уровня тромбированного времени, что свидетельствует о замедлении превращения фибриногена в фибрин и является вполне ожидаемым на фоне приема антикоагулянтов у пациентов с ТЭЛА [17]. Повышение концентрации РФМК на фоне лечения антикоагулянтоми было показано ранее в исследовании эффективно-

сти и безопасности пролонгированной АКТ у пациентов с ТЭЛА [18].

Установлено, что в качестве дополнительного критерия в отношении продления АКТ можно рассматривать уровень D-димера через 1 мес. после отмены антикоагулянтов. Однако доказательная база для данного подхода в настоящий момент недостаточна [19]. В настоящем исследовании на фоне пролонгированного приема антикоагулянтов повышение уровня D-димера выше референсных значений не отмечено, что указывает на эффективность данного подхода к терапии.

Современные пероральные антикоагулянты направлены на ограничение образования тромбина в крови, однако стандартные клоттинговые тесты (фибриноген, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время) способны частично и опосредованно отразить процесс генерации тромбина, и при этом они не могут быть использованы для оценки эффективности и безопасности приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [20, 21].

В исследовании Roeloffzen WW, et al. [22] была доказана несопоставимость параметров ТЭГ и коагулограммы. Исследователи опровергли аналогию между периодами R, K, MA и значениями АЧТВ, гематокрита, содержанием фибриногена. В проведенном нами исследовании показатель R, по данным ТЭГ, отражает умеренную гипокоагуляцию на фоне применения АКТ, подобные результаты были представлены Булановым А. Ю. [11]. В зарубежных исследованиях ТЭГ также изучается как ценный инструмент для исследования гемостаза и эффективности лечебных стратегий для пациентов, получающих ПОАК [23]. В исследовании у пациентов с ВТЭ сравнивалось влияние ПОАК на свойства сгустка в цельной крови с использованием каолинового теста ТЭГ и в плазме, полученной от пациентов с ТЭО. Установлены связи между проницаемостью фибринового сгустка плазмы и временем образования сгустка (R и K), временем достижения максимальной прочности сгустка, индексом коагуляции (CI), отражающим ее общий статус, при этом более высокие концентрации антикоагулянтов были связаны с замедлением образования сгустка цельной крови и с бóльшим временем, необходимым для достижения максимальной прочности сгустка, а также с более проницаемыми сгустками. Исследователи предположили, что исследование ТЭГ может быть полезно для контроля коагуляционного потенциала крови у пациентов с ВТЭ, получающих пролонгированную АКТ [24].

Тест пространственной тромбодинамики обладает высокой чувствительностью, сравнимой с тестом генерации тромбина, и воспроизводимостью, сравнимой с АЧТВ. В ранее проведенных исследованиях установлено, что тест тромбодинамики более чувствителен в отношении контроля АКТ, чем АЧТВ, и сравним с тестом генерации тромбина и ТЭГ [10, 25].

В настоящем исследовании пациенты имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка (V) несмотря на АКТ, причем показатель времени задержки роста сгустка (Tlag) был в пределах нормативных значений. В ранее проведенных исследованиях повышенное значение V наряду со снижением показателя Tlag расценивалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы, и пациентам была рекомендована усиленная АКТ [26]. В нашем исследовании ряд пациентов имели повышенные показатели скорости образования фибринового сгустка, однако увеличение дозы антикоагулянтного препарата в условиях пролонгированного лечения небезопасно. В литературе встречаются лишь единичные данные по оценке эффективности метода тромбодинамики при мониторинге терапии ПОАК. На фоне проводимой в течение двух мес. АКТ ривароксабаном и дабигатраном у пациентов с установленным тромбозом глубоких вен нижних конечностей отмечена нормализация показателя V, при этом антикоагулянтный эффект отражался в удлинении Tlag, в одном случае наблюдалось удлинение Tlag >9 мин, что было ассоциировано с развитием кровотечения [10]. В момент поступления больных с тромбозом глубоких вен с помощью теста тромбодинамики выявили гиперкоагуляцию у 57% пациентов, тогда как у 43% пациентов отмечалась нормокоагуляция. В другом наблюдении на фоне приема ривароксабана произошла транзиторная ишемическая атака, при этом показатель V находился в области гиперкоагуляции [27].

Тест генерации тромбина — один из самых точных методов оценки действия современных пероральных антикоагулянтов. В настоящем исследовании данный тест демонстрирует увеличение времени образования тромбина и фибринового сгустка. Похожие результаты получены в ранее проводимых исследованиях по сопоставлению эффективности ПОАК, где также установлено значительное подавление генерации тромбина [28, 29].

Не следует игнорировать тот факт, что в присутствии тромбоцитов, несмотря на прием антикоагулянтных препаратов, значимо увеличивается генерация тромбина, как показали результаты настоящего исследования. Это необходимо учитывать при разработке эффективной схемы лечения у пациентов с высоким риском тромбофилических состояний, которым необходима сочетанная терапия антикоагулянтными и антитромбоцитарными препаратами. Преимущество теста генерации тромбина состоит в оценке тромбинового потенциала, что наиболее актуально в кардиологической практике. На выборке пациентов, подвергшихся кардиохирургической реваскуляризации сердца, тест генера-

ции тромбина выявил наличие гипокоагуционных сдвигов и тромбин-образующую функцию коагуляционного звена гемостаза [7].

Наибольший интерес представляет изучение с помощью рассмотренных в представленной статье методов оценки коагуляционного потенциала плазмы на расширенной выборке пациентов с ТЭЛА, принимающих различные виды антикоагулянтов.

Ограничения исследования. К значимым ограничениям настоящей работы можно отнести следующее:

— ограниченность количества участников исследования, не дающая в полной мере экстраполировать выводы на всех пациентов с ТЭЛА, принимающих антикоагулянты;

— представлены обобщенные данные распределения большинства показателей, входящих в состав коагулограммы и глобальных методов исследования гемостаза. В будущем после увеличения числа наблюдений планируется детализировать эти данные для каждого вида перорального антикоагулянтного препарата.

Заключение

Результаты продемонстрировали эффективность АКТ, которая была оценена посредством теста генерации тромбина, ТЭГ и пространственной тромбодинамики. Применение интегральных методов оценки состояния тромботической готовности в сочетании с рутинной коагулограммой дает полное представление о состоянии коагуляционного потенциала крови у пациентов после ТЭЛА, нуждающихся в продленной АКТ.

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

Литература/References

1. Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
2. Shmidt EA, Berns SA, Neeshpapa AG, et al. Features of in-hospital clinical course of pulmonary embolism in patients of different age groups. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2423. (In Russ.) Шмидт Е. А., Бернс С. А., Неешпапа А. Г. и др. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2423. doi:10.15829/1728-8800-2020-2423.
3. Berns SA, Shmidt EA, Neeshpapa AG, et al. Adverse course of pulmonary embolism during the year of observation. Tromboz, Gemostaz I Reologiya 2020;3:21-8. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Неешпапа А. Г. и др. Неблагоприятное течение тромбоэмболии легочной артерии в течение года наблюдения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;3:21-8. doi:10.25555/THR.2020.3.0925.
4. Wikkels A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia. 2017;72(4):519-31. doi:10.1111/anae.13765.
5. Bulanov AYu, Yatskov EL, Bulanova NV, et al. Thromboelastography: the clinical relevance of the functional fibrinogen test. Vestnik intensivnoj terapii. 2017;1:5-11. (In Russ.) Буланов А. Ю., Яцков Е. Л., Буланова Н. В. и др. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. Вестник интенсивной терапии. 2017;1:5-11. doi:10.21320/1818-474X-2017-1-5-11.
6. Korpallova B, Samos M, Bolek T, et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. Clin Appl Thromb. 2018;24(8):1199-207. doi:10.1177/1076029618790092.
7. Gruzdeva OV, Fanaskova EV, Akbasheva OE, et al. The advantage of the thrombin generation test for assessing the hemostasis potential in coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2017;62(9):545-52. (In Russ.) Груздева О. В., Фанаскова Е. В., Акбашева О. Е. и др. Преимущество теста генерации тромбина для оценки гемостазиологического потенциала при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(9):545-52. doi:10.18821/0869-2084-2017-62-9-545-552.
8. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. Clin Chem. 2016;62(5):699-707. doi:10.1373/clinchem.2015.248625.
9. Vavilova TV. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. Kardiologiia. 2019;59(11S):28-35. (In Russ.) Вавилова Т. В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. Кардиология. 2019;59(11S):28-35. doi:10.18087/cardio.n951.
10. Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics — a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. PLoS One. 2018;28;13(6):e0199900. doi:10.1371/journal.pone.0199900.
11. Bulanov AYu. Tromboelastografiya v sovremennoi klinicheskoi praktike. Atlas TEG. Moscow: N'udiamed, 2015. 114 p. (In Russ.) Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015. 114 с. ISBN: 978-5-88107-101-1.
12. Pronin AG. The Analysis of Long-Term Results and Quality of Life in Patients with Massive Pulmonary Embolism in the Course of Treatment with Thrombolytic and Anticoagulant Drugs. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2019;8(3):274-8. (In Russ.) Пронин А. Г. Анализ результатов лечения и качества жизни через 6 месяцев у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами. Журнал им. Н. В. Склифосовского "Неотложная медицинская по-

мощь". 2019;8(3):274-8. doi:10.23934/2223-9022-2019-8-3-274-278.
13. Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. Haematologica. 2019;104(7):1493-501. doi:10.3324/haematol.2018.210971.
14. ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism, developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), 2019. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3848. (In Russ.) Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS) 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848. doi:10.15829/1560-4071-2020-3848.
15. Terekhovskaya YuV, Okorokov VG, Nikulina NN. The current position of anticoagulants in acute PE: achievements, limitations, prospects. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2019;27(1):93-106. (In Russ.) Тереховская Ю. В., Окороков В. Г., Никулина Н. Н. Современная позиция антикоагулянтов при острой ТЭЛА: достижения, ограничения, перспективы. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019;27(1):93-106. doi:10.23888/PAVLOVJ201927193-106.
16. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. Blood Adv.2018;2:788-96. doi:10.1182/blood advances.2018017160.
17. Berns SA, Boyarintsev VV, Bulanov AYu, et al. Violations of hemostasis in surgical patients. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2021. 296 c. (In Russ.) Бернс С. А., Бояринцев В. В., Буланов А. Ю. и др. Нарушения гемостаза у хирургических больных. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 296 с. ISBN: 978-5-9704-6395-6.
18. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non — vitamin K antagonist oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1128-39. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065.
19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST.2016;149(2):315-52. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1442.
20. Dolgov VV, Vavilova TV, Svirin PV. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. Tver: Triada; 2019. 400 p. (In Russ.) Долгов В. В., Вавилова Т. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Триада, 2019. 400 с. ISBN: 978-5- 94789-877-4.
21. Chojnowski K, Gorski T, Robak M, et al. Effects of Rivaroxaban Therapy on ROTEM Coagulation Parameters in Patients with Venous Thromboembolism. J Adv Clin Exp Med. 2015;24(6):995-1000. doi:10.17219/acem/42147.
22. Roeloffzen W, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. Anesth Analg. 2010;1;110(4):987-94. doi:10.1213/ANE.0b013e3181d31e91.
23. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(5):665-73. doi:10.5858/arpa.2014-0170-OA.
24. Kopytek M, Zabczyk M, Natorska J, et al. Effects of direct oral anticoagulants on thromboelastographic parameters and fibrin clot properties in patients with venous thromboembolism. J Physiol Pharmacol. 2020;71(1). doi:10.26402/jpp.2020.1.03.
25. Koltsova EM, Balandina AN, Grischuk KI, et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. J Perinat Med. 2018;46:251-60. doi:10.1515/jpm-2016-0333.
26. Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А. Н., Кольцова Е. М., Шибеко А. М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4):114-26. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
27. Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O, et al. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radiofrequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. Am J Med Case Reports. 2015;3:333-7. doi:10.12691/ajmcr-3-10-8.
28. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. Clin Pharmacol: Adv App. 2014;6:179-87. doi:10.2147/CPAA.S6113116.
29. Kreutz R, Persson PB, Kubitza D, et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacody-namics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a ran-domized crossover study. J Thromb Haemost. 2017;15(10):2017-28. doi:10.1111/jth.13801.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3098.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3098
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий

Метельская В. А.[1], Жаткина М. В.[1,2], Гаврилова Н. Е.[3], Яровая Е. Б.[4], Богданова Н. Л.[1], Куценко В. А.[4], Руденко Б. А.[1], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ. Москва; [3]Скандинавский центр здоровья. Москва; [4]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Выявить и охарактеризовать ассоциации между наличием и выраженностью атеросклероза различной локализации с уровнем биохимических показателей крови и оценить возможность их использования в качестве маркеров метаболических нарушений, обусловливающих повышенный атерогенный потенциал.

Материал и методы. В исследование включено 216 пациентов (53% мужчин) в возрасте 24-87 лет (средний возраст 61,5±10,73 лет). Всем пациентам проведена коронароангиография, дуплексное сканирование сонных (СА) и бедренных артерий (БА) с диагностикой наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий (КА), СА и БА. В сыворотке/плазме крови выполнен анализ биохимических показателей стандартными методами.

Результаты. На основании анализа профиля циркулирующих биохимических маркеров сформированы диагностические комплексы, позволяющие детектировать наличие и выраженность атеросклероза разной локализации. Согласно полученным данным, детерминантами наличия атеросклероза КА и СА являются дисфункция сосудистого эндотелия (концентрация метаболитов оксида азота <36,0 мкмоль/л) и повышенный уровень креатинина (⩾73,0 мкмоль/л). Специфическими маркерами, связанными с выраженным атеросклерозом КА и БА (но не СА) оказались низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (⩽1,0/1,2 ммоль/л мужчины/женщины) и повышенный уровень С-реактивного белка (⩾1,0 мг/л). Выраженный периферический атеросклероз (поражение СА и БА) ассоциировался с гипергликемией (глюкоза ⩾6,1 ммоль/л), а выраженный атеросклероз БА — с гиперинсулинемией (инсулин ⩾14,0 мкЕд/мл).

Заключение. Анализ ассоциаций циркулирующих биомаркеров с локализацией и выраженностью атеросклероза позволил выявить ряд маркеров метаболических нарушений, обусловливающих повышенный атерогенный потенциал. Выделены универсальные параметры, связанные с атеросклерозом независимо от его локализации и/или степени выраженности, и специфические показатели, характеризующие либо локализацию, либо степень атеросклеротического поражения, либо и то, и другое.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры, коронарные артерии, сонные артерии, бедренные артерии, неинвазивная диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/10-2021
Рецензия получена 01/11-2021
Принята к публикации 29/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Метельская В. А., Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Богданова Н. Л., Куценко В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3098. doi:10.15829/1728-8800-2021-3098

Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis

Metelskaya V. A.[1], Zhatkina M. V.[1,2], Gavrilova N. E.[3], Yarovaya E. B.[4], Bogdanova N. L.[1], Kutsenko V. A.[4], Rudenko B. A.[1], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow; [3]Scandinavian Health Center. Moscow; [4]M. V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To identify and characterize the associations of the presence and severity of atherosclerosis of various localization with the blood level of biochemical parameters, as well as to assess the potential of their use as markers of metabolic disorders with increased atherogenic potential.

Material and methods. The study included 216 patients (men, 53%) aged 24-87 years (mean age, 61,5±10,73 years). All patients underwent coronary angiography, carotid (CA) and femoral arterial (FA) duplex ultrasound to assess the presence and severity of atherosclerosis.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: vmetelskaya@gnucpm.ru
Тел.: +7 (906) 701-31-89

[Метельская В. А.* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Жаткина М. В. — соискатель, врач-кардиолог отделения для пациентов с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9991-1063, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Богданова Н. Л. — м.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Руденко Б. А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

In blood serum/plasma, biochemical parameters were analyzed using standard methods.

Results. Based on the analysis of circulating biomarker profile, diagnostic complexes have been established that allow assessing atherosclerosis of different localization. According to the data obtained, the determinants of coronary and CA atherosclerosis are endothelial dysfunction (concentration of nitric oxide metabolites <36,0 μmol/L) and an increased level of creatinine (⩾73,0 μmol/L). The specific markers associated with severe atherosclerosis of coronary and FAs (but not CA) were low high-density lipoprotein cholesterol (⩽1,0/1,2 mmol/L for male/female, respectively) and an increased C-reactive protein level (⩾1,0 mg/l). Severe peripheral atherosclerosis (CA and FA involvement) was associated with hyperglycemia (glucose ⩾6,1 mmol/L), while severe FA atherosclerosis — with hyperinsulinemia (insulin ⩾14,0 μU/ml).

Conclusion. The analysis of associations of circulating biochemical parameters with atherosclerosis localization and severity revealed a number of metabolic markers associated with the increased atherogenic potential. It is possible to distinguish both universal parameters that are associated with atherosclerosis, regardless of its localization and/or severity, and specific biomarkers that characterize either the localization or the severity of atherosclerosis, or both.

Keywords: atherosclerosis, biomarkers, coronary arteries, carotid arteries, femoral arteries, non-invasive diagnostics.

Relationships and Activities: none.

Metelskaya V. A.* ORCID: 0000-0001-8665-9129, Zhatkina M. V. ORCID: 0000-0001-9991-1063, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
vmetelskaya@gnucpm.ru

Received: 25/10-2021
Revision Received: 01/11-2021
Accepted: 29/11-2021

For citation: Metelskaya V. A., Zhatkina M. V., Gavrilova N. E., Yarovaya E. B., Bogdanova N. L., Kutsenko V. A., Rudenko B. A., Drapkina O. M. Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3098. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3098

апо — аполипопротеин, БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), МФА — мультифокальный атеросклероз, ОШ — отношение шансов, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO), HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Введение

Многочисленные эпидемиологические исследования позволили выявить ассоциации между наличием и выраженностью факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с одной стороны, и развитием и прогрессированием атеросклероза, с другой. Эти данные легли в основу разработки профилактических стратегий, применение которых привело к значительному снижению смертности от ССЗ в США, Европе и РФ за последние четыре десятилетия. Однако несмотря на успехи в диагностике и лечении ССЗ, они остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1-3].

В основе ССЗ лежит атеросклероз — хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, которое начинается в раннем возрасте, характеризуется длительным асимптомным течением и чаще всего диагностируется на поздней стадии или после неблагоприятного сердечно-сосудистого события [4]. Атеросклероз является системным заболеванием, когда поражение охватывает несколько сосудистых бассейнов (мультифокальный атеросклероз — МФА) и, хотя патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, значимость отдельных ФР не идентична [5, 6]. Согласно данным крупного международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), включающего >45 тыс. человек, в 25% случаев ишемической болезни сердца имеет место многососудистое поражение [7]. По данным анализа различных источников литературы, частота выявления МФА составляет от 13,5 до 94% [5].

Учитывая системный характер атеросклероза, важно отметить, что наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов может свидетельствовать об атеросклерозе в других бассейнах [8]. Атеросклероз сонных (СА) и бедренных артерий (БА) является значимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9, 10]; более того, наличие атеросклероза нижних конечностей служит фактором, способствующим стратификации больных с сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией [11].

Значительное внимание исследователей продолжает привлекать возможность использования для улучшения традиционного прогнозирования сердечно-сосудистого риска биомаркеров, в т.ч. биохимических показателей крови, причем этот интерес обусловлен пониманием того, что традиционные факторы не учитывают весь спектр сложного взаимодействия метаболических систем организма, нарушение функционирования которых запускает и/или усугубляет атерогенез [12]. Именно поэтому представляет интерес выявление и оценка показателей, которые при использовании в дополнение к традиционным ФР и/или клинико-инструментальным методам диагностики могли бы улучшить стратификацию риска у лиц с известными или предполагаемыми ССЗ; при этом определенный интерес представляет использование биохимических показателей крови, поскольку, с одной сто-

роны, они отражают активность важнейших метаболических процессов, а с другой — легко доступны для анализа в рутинной лабораторной практике.

Таким образом, оценка баланса между активностью различных, иногда противоположно направленных метаболических процессов, выявляемого с помощью циркулирующих биомаркеров, и сердечно-сосудистыми событиями, в т.ч. имеющими место в различных сосудистых бассейнах, остается актуальной. Настоящее исследование было направлено на изучение связи между определяемыми в сыворотке/плазме крови биохимическими показателями и атеросклерозом в различных артериальных бассейнах.

Цель работы — выявить и охарактеризовать ассоциации между наличием и выраженностью атеросклероза различной локализации с уровнем биохимических показателей крови и оценить возможность их использования в качестве маркеров метаболических нарушений, обусловливающих повышенный атерогенный потенциал.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, обследованные в стационаре ФГБУ “ГНИЦ ПМ” Минздрава России (в настоящее время ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России) в 2016-2019гг.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения (№ 09-05/19). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных, взятие и биобанкирование крови.

В исследование включали пациентов >18 лет. Критерии невключения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек ⩾III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень глюкозы крови натощак >11 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

Всем пациентам для оценки наличия и определения степени выраженности атеросклероза коронарных артерий (КА) была выполнена коронароангиография (КАГ) по методу Judkins 1967г [13] с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”. Показания к проведению диагностической КАГ в этой когорте пациентов подробно описаны в работах [14, 15].

В зависимости от результата КАГ пациенты были отнесены к одной из 3 групп: группа КА-1 — бессимптомные пациенты с интактными КА (отсутствие атеросклероза КА); группа КА-2 — бессимптомные пациенты со степенью стенозирования КА ⩽50% (субклинический или умеренно выраженный атеросклероз КА); группа КА-3 — симптомные пациенты с выраженным атеросклерозом КА (наличие гемодинамически значимого поражения >50% в одной и/или нескольких КА) [16].

Диагностику периферического атеросклероза (СА и БА) выполняли с помощью дуплексного сканирования на аппарате Vivid-7 в В-режиме линейным датчиком с частотой 9-11 МГц. Определяли толщину комплекса интима-медиа, оценивали наличие атеросклеротических бляшек и степени стенозов артерий. Подробное описание методики проведения дуплексного сканирования представлено в работе [14].

По степени поражения СА пациенты также были распределены на 3 группы: группа СА-1 — атеросклеротические поражения отсутствовали (интактные СА); группа СА-2 — степень стенозирования <60%; группа СА-3 — степень стенозирования ⩾60%. В зависимости от поражения БА пациенты были разделены на следующие 3 группы: группа БА-1 — атеросклеротические бляшки отсутствовали (интактные БА); группа БА-2 — степень стенозирования <70%; группа БА-3 — степень стенозирования ⩾70%.

Градация пациентов на группы при диагностике атеросклероза СА и БА обоснована действующими клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий 2017г [17].

Наряду с инструментальными исследованиями всем пациентам было выполнено определение биохимических показателей в сыворотке или плазме крови, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Образцы сыворотки и плазмы крови после аликвотирования замораживали и хранили в Биобанке НМИЦ ТПМ при температуре -70^o С. Пробоподготовку проводили согласно международным стандартам и локальным регламентирующим документам; информационное сопровождение биообразцов осуществляли в соответствии с рекомендациями [18, 19]. Стандартизацию и контроль качества биохимических исследований проводили в соответствии с требованиями “Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований”.

Определяли следующие биохимические показатели: холестерин (ХС) общий и в составе липопротеинов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), липопротеин (а) (Лп (а)), аполипопротеины (апо) AI и B, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), фибриноген, глюкозу и инсулин с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), адипонектин и лептин методом иммуноферментного анализа, креатинин и метаболиты оксида азота (NOx). Методы определения содержания в крови каждого из биохимических показателей с указанием значений, отклонения от которых в сторону повышения или снижения рассматривали как патологические, описаны ранее [15].

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica v.10 и среды R 3.6.3. В зависимости от типа распределения непрерывных переменных для них приведены средние арифметические значения (M) со стандартными отклонениями (SD) или медианы (Me) и интерквартильные размахи [Q1-Q3]. Оценка различий между двумя независимыми выбор-

Таблица 1

Биохимические показатели в группах пациентов в зависимости от степени поражения КА, СА или БА (M±SD либо Me (Q1-Q3))

Показатель	Атеросклероз КА			Атеросклероз СА			Атеросклероз БА		
	КА-1 n=73	КА-2 n=71	КА-3 n=72	СА-1 n=39	СА-2 n=163	СА-3 n=14	БА-1 n=92	БА-2 n=63	БА-3 n=61
Общий ХС, ммоль/л	4,49±1,15	4,66±1,00	3,82±0,98[bc]	4,62±1,11	4,31±1,1	3,64±0,85[b]	4,6±1,11	4,3±1,05	3,9±1,04[bc]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18±0,32	1,25±0,31	1,01±0,30[bc]	1,18±0,32	1,16±0,33	0,92±0,19[bc]	1,23±0,33	1,15±0,3	1,02±0,31[bc]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,58±0,98	2,76±0,91	2,17±0,84[bc]	2,77±0,97	2,47±0,94	2,09±0,74	2,67±0,93	2,47±0,94	2,28±0,92[b]
ХС неЛВП, ммоль/л	3,31±1,07	3,41±0,95	2,80±0,92[bc]	3,44±0,98	3,15±1,02	2,72±0,77[b]	3,37±1,01	3,15±0,97	2,89±1,0[b]
ТГ, ммоль/л	1,36 (1,00-1,99)	1,31 (0,84-1,75)	1,35 (1,10-1,75)	1,32 (1,04-1,76)	1,34 (1,0-1,84)	1,43 (1,14-1,61)	1,25 (0,93-1,76)	1,47 (1,04-1,82)	1,36 (1,11-1,81)
Лп(а), мг/дл	15,9 (7,31-36,8)	16,9 (6,82-33,89)	15,17 (5,84-54,21)	19,3 (8,05-45,2)	15,72 (6,7-42,96)	10 (5,57-56,23)	17,52 (6,77-36,34)	14,36 (7,03-33,97)	19,55 (6,55-69,93)
апо AI, мг/дл	1,59±0,32	1,59±0,27	1,36±0,26[bc]	1,56±0,31	1,51±0,31	1,30±0,20[bc]	1,58±0,31	1,54±0,30	1,37±0,26[bc]
Апо В, мг/дл	0,86±0,24	0,92±0,24	0,84±0,22	0,90±0,25	0,87±0,23	0,83±0,22	0,88±0,24	0,88±0,23	0,86±0,23
вчСРБ, мг/л	2,29 (0,88-5,37)	2,23 (1,38-3,62)	4,51 (2,14-10,05)[bc]	2,26 (0,82-3,67)	2,92 (1,49-6,34)	4,53 (2,41-10,09)[b]	1,92 (0,98-3,77)	2,86 (1,6-5,9)[a]	4,99 (2,14-12,84)[bc]
Фибриноген, г/л	4,61±1,42	4,50±0,87	5,18±1,42[bc]	4,38±1,03	4,78±1,34[a]	5,6±1,13[bc]	4,43±1,23	4,84±1,1[a]	5,2±1,46[b]
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,4	6,3±1,5[a]	6,9±2,0[bc]	5,95±1,7	6,4±1,7[a]	7,2±1,6[bc]	5,9±1,1	6,4±1,8[a]	6,9±2,1[b]
Инсулин, мкЕД/мл	8,85 (6,07-12,45)	10,00 (6,90-15,05)	11,00 (8,20-17,65)[b]	9,7 (6,15-11,7)	10,6 (7,2-14,9)	13,0 (8,0-23,6)	8,7 (5,9-12,1)	11,1 (7,15-12,25)[a]	11,0 (8,05-16,6)[b]
HOMA-IR	2,32 (1,37-3,31)	2,61 (1,62-3,91)	3,23 (2,34-5,22)[bc]	2,38 (1,38-3,56)	2,84 (1,8-3,97)	4,69 (2,35-6,93)[b]	2,28 (1,38-3,44)	3,06 (2,05-4,94)[a]	3,17 (2,19-5,19)[b]
Адипонектин, мг/мл	7,67 (5,97-10,55)	8,76 (7,02-11,65)	6,81 (4,73-10,40)[c]	8,76 (6,18-10,53)	7,93 (5,9-11,5)	5,76 (4,68-8,91)	8,57 (6,56-12,06)	7,45 (5,71-9,81)	7,57 (5,44-11,1)
Лептин, нг/мл	19,40 (5,79-57,33)	27,15 (4,98-73,15)	10,50 (4,04-37,15)	23,8 (8,64-47,16)	15,95 (4,87-58,79)	11,95 (7,5-23,45)	21,8 (5,07-55,04)	19,7 (5,42-78,41)	10,6 (5,05-34,9)
NOx, мкмоль/л	41,8 (32,0-60,0)	30,0 (24,5-42,1)[ab]	30,5 (25,2-43,9)	40,0 (30,3-56,8)	31,9 (25,0-46,6)[a]	35,6 (27,6-49,0)	35,5 (27,0-51,9)	35,2 (24,6-49,9)	30,9 (25,4-43,7)
Креатинин, мкмоль/л	70,0 (64,0-78,0)	74,0 (67,5-86,0)	81,5 (72,0-101,3)[bc]	70,0 (63,0-75,5)	75 (68,0-86,5)[a]	97,5 (75,8-126,3)[bc]	71,0 (64,0-82,3)	75,0 (70,0-87,0)[a]	81,0 (72,0-101,0)[b]

Примечание: ХС неЛВП — ХС липопротеинов невысокой плотности. При сравнениях групп 1 и 2 ([a]), 1 и 3 ([b]) и 2 и 3 ([c]) в каждом из артериальных бассейнов верхние индексы указаны у групп, между которыми выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$) с учетом поправки Холма-Бонферрони на множественную проверку гипотез. БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO), HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

ками для непрерывных параметров проводилась с помощью критерия Манна-Уитни. Гипотеза об однородности выборок для трех независимых групп проверялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В случае попарных сравнений показателей между тремя группами использовалась поправка Холма-Бонферрони с учетом множественной проверки гипотез.

Оценка ассоциации ФР с атеросклерозом в каждом из артериальных бассейнов проводилась при помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии. Перед проведением многофакторного анализа проверялась гипотеза об отсутствии мультиколлинеарности. Показано, что для всех переменных фактор инфляции дисперсии, характеризующий уровень мультиколлинеарности, принимал значения <5. Это позволило включить в многофакторную модель все изучаемые переменные. В качестве оценки эффекта для регрессионных моделей приводилось отношение шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

Отбор непрерывных предикторов для предсказания атеросклероза в каждом из артериальных бассейнов проводился на основе критерия Акаике и двунаправленного пошагового отбора. Далее непрерывные предикторы были сведены к бинарным с использованием стандартных отрезных точек, отделяющих “норму” от “патологии”; оказавшиеся незначимыми после такой процедуры предикторы были удалены из модели. Для регрессионной модели, основанной на финальном наборе бинарных переменных, были найдены отрезные точки при помощи ROC-анализа. Оптимальным считалось значение, при котором чувствительность была наиболее близка к специфичности.

Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет, средний возраст 61,5±10,73 лет.

В таблице 1 приведены значения биохимических показателей крови в группах пациентов, сфор-

Таблица 2

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза КА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (КА-2+КА-3 по сравнению с КА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (КА-3 по сравнению с КА-1+КА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	2,29 (1,29-4,1)	0,005	3,81 (1,64-9,36)	0,003	2,76 (1,53-5,1)	0,001	2,82 (1,2-6,93)	0,020
Возраст, лет	2,33 (1,27-4,28)	0,006	2,96 (1,36-6,63)	0,007	2,41 (1,24-4,98)	0,013	3,91 (1,61-10,19)	0,004
ХС ЛВП ⩽1,0/1,2 ммоль/л (М/Ж)	1,41 (0,8-2,51)	0,233	2,29 (1,03-5,26)	0,044	2,87 (1,6-5,23)	0,000	3,87 (1,74-9)	0,001
ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л	0,71 (0,38-1,33)	0,280	0,52 (0,22-1,21)	0,130	0,41 (0,19-0,82)	0,014	0,5 (0,19-1,26)	0,151
ТГ ⩾1,7 ммоль/л	0,75 (0,41-1,38)	0,351	1,11 (0,49-2,58)	0,812	0,85 (0,45-1,56)	0,605	0,83 (0,36-1,93)	0,674
Лп(а) ⩾30 мг/дл	1,28 (0,7-2,39)	0,434	1,15 (0,53-2,55)	0,723	1,62 (0,89-2,95)	0,114	1,37 (0,63-2,99)	0,421
вчСРБ ⩾1,0 мг/л	2,8 (1,36-5,82)	0,005	3,84 (1,45-10,59)	0,008	3,83 (1,54-11,62)	0,008	2,4 (0,73-8,95)	0,164
Фибриноген ⩾4,0 г/л	1,88 (1-3,52)	0,048	0,98 (0,41-2,27)	0,967	7,35 (3,03-21,99)	0,000	6,68 (2,3-23,53)	0,001
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л	2,44 (1,35-4,53)	0,004	1,87 (0,87-4,11)	0,111	2,87 (1,61-5,2)	0,000	2,27 (1,06-4,93)	0,036
Инсулин ⩾14,0 мЕд/мл	2,32 (1,18-4,79)	0,018	2,41 (1,01-6,19)	0,055	1,78 (0,96-3,3)	0,065	1,64 (0,72-3,74)	0,238
Адипонектин ⩽8,0 мг/мл	0,73 (0,41-1,28)	0,272	0,23 (0,08-0,59)	0,003	1,7 (0,96-3,04)	0,069	0,91 (0,37-2,26)	0,843
Лептин ⩾18,0 нг/мл	0,95 (0,54-1,67)	0,847	1,6 (0,77-3,4)	0,217	0,52 (0,29-0,91)	0,024	0,73 (0,35-1,53)	0,403
NOx ⩽36,0 мкмоль/л	3,68 (2,05-6,75)	0,000	4,9 (2,38-10,56)	0,000	1,58 (0,89-2,83)	0,123	1,66 (0,78-3,62)	0,191
Креатинин ⩾73,0 мкмоль/л	2,37 (1,34-4,24)	0,003	1,74 (0,84-3,63)	0,136	3,03 (1,66-5,73)	0,000	2,45 (1,12-5,52)	0,027

Примечание: вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

мированных в зависимости от локализации атеросклеротического поражения (атеросклероз КА, СА и БА), с одной стороны, и наличия, и выраженности поражения в каждом из указанных бассейнов, с другой. Выявлены статистически значимые различия между группами в пределах каждой локализации атеросклероза практически по всем показателям, за исключением таких параметров липидного спектра, как ТГ, Лп (а) и апо В.

При попарном сравнении групп с разной степенью атеросклеротического поражения были выявлены следующие ассоциации. При атеросклерозе любого артериального бассейна снижен по сравнению с лицами без атеросклероза уровень общего ХС, в основном, за счет ХС ЛНП и ХС неЛВП (липопротеинов невысокой плотности). Это, скорее всего, обусловлено приемом липид-снижающих препаратов больными, имеющими атеросклеротическое поражение. Анализ показал, что среди пациентов с выраженным атеросклерозом статины принимали 93%, с умеренно выраженным — 50,7%, без поражений — 26%. У всех пациентов с атеросклерозом по сравнению с лицами с интактными сосудами был статистически значимо снижен уровень ХС ЛВП; это сопровождалось более низким содержанием основного белка ЛВП — апо AI, однако только в группах, разделенных по степени поражения КА, при неизменном уровне апо В выявлена тенденция к более высокому отношению апо B/AI у лиц с выраженным атеросклерозом по сравнению с теми, у кого КА были интактными (p=0,082).

У лиц с выраженным атеросклерозом КА сохранились выявленные для субклинического поражения этих артерий различия в концентрации NOx и глюкозы; наряду с этим у пациентов с выраженным атеросклерозом КА обнаружены ассоциации повышенного уровня вчСРБ, фибриногена и инсулина (только при сравнении групп КА-1 и КА-3), показателя инсулинорезистентности (HOMA-IR) и адипонектина (только при сравнении групп КА-2 и КА-3).

Умеренно выраженный атеросклероз СА (эта же таблица, сравнение групп СА-1 и СА-2), как и КА, ассоциируется со сниженной концентрацией NOx (p=0,017), повышенным уровнем глюкозы (p=0,013) и креатинина (p=0,005); кроме того, выявлена взаимосвязь между наличием умеренного поражения СА и повышенным уровнем фибриногена (p=0,027) и вчСРБ (на уровне тенденции: p=0,061). При выраженном атеросклерозе СА дополнительно выявлены нарушения обратного транспорта ХС (сниженные по сравнению с лицами без поражения уровни ХС ЛВП и апо AI) и инсулинорезистентность, однако нивелировался вклад эндотелиальной дисфункции.

При анализе пациентов в зависимости от наличия и выраженности атеросклероза БА оказалось,

Таблица 3

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза СА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (СА-2+СА-3 по сравнению с СА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (СА-3 по сравнению с СА-1+СА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	1,82 (0,91-3,74)	0,094	1,35 (0,54-3,43)	0,520	5,77 (1,52-37,67)	0,024	3,46 (0,64-27,49)	0,178
Возраст, лет	2,51 (1,22-5,15)	0,011	2,88 (1,25-6,73)	0,013	2,6 (0,68-17)	0,221	4,63 (0,9-39,31)	0,099
ХС ЛВП ⩽1,0/1,2 ммоль/л (М/Ж)	1,25 (0,62-2,54)	0,530	0,76 (0,31-1,83)	0,539	1,47 (0,49-4,62)	0,488	0,85 (0,22-3,38)	0,816
ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л	0,72 (0,35-1,55)	0,386	0,69 (0,29-1,69)	0,407	0,19 (0,01-0,97)	0,110	0,25 (0,01-1,93)	0,260
ТГ ⩾1,7 ммоль/л	1,21 (0,58-2,69)	0,627	1,23 (0,49-3,26)	0,659	0,15 (0,01-0,8)	0,075	0,08 (0-0,51)	0,026
Лп(а) ⩾30 мг/дл	0,94 (0,46-2,02)	0,872	0,78 (0,33-1,89)	0,575	0,83 (0,22-2,59)	0,761	0,69 (0,16-2,66)	0,605
*вчСРБ ⩾1,0 мг/л	2,28 (0,98-5,06)	0,047	1,97 (0,69-5,45)	0,195				
*Фибриноген ⩾4,0 г/л	2,38 (1,14-4,92)	0,020	1,59 (0,65-3,79)	0,297				
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л	1,61 (0,79-3,43)	0,199	0,86 (0,36-2,08)	0,738	5,48 (1,65-24,77)	0,011	3,06 (0,77-15,69)	0,133
Инсулин ⩾14,0 мкЕд/мл	1,68 (0,76-4,15)	0,225	1,45 (0,56-4,09)	0,457	2,7 (0,89-8,25)	0,075	4,38 (1,11-19,28)	0,039
Адипонектин ⩽8,0 мг/мл	1,43 (0,71-2,91)	0,313	1,38 (0,52-3,72)	0,520	2,55 (0,82-9,54)	0,124	4,19 (0,87-23,44)	0,083
Лептин ⩾18,0 нг/мл	0,64 (0,31-1,28)	0,206	0,59 (0,26-1,32)	0,203	0,74 (0,24-2,21)	0,594	0,64 (0,14-2,62)	0,542
NOx ⩽36,0 мкмоль/л	2,6 (1,28-5,47)	0,009	2,63 (1,19-6,1)	0,020	0,8 (0,27-2,43)	0,692	0,52 (0,12-2,16)	0,368
Креатинин ⩾73,0 мкмоль/л	3,21 (1,57-6,84)	0,002	2,86 (1,24-6,9)	0,016	5,02 (1,32-32,78)	0,038	4,54 (0,94-35,06)	0,088

Примечание: * — в связи с тем, что у всех пациентов с выраженным атеросклерозом уровни вчСРБ и фибриногена были выше соответствующей отрезной точки, построение моделей для этих показателей не проводилось. вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

что пациенты с субклиническим поражением этого артериального бассейна имеют повышенные по сравнению с лицами с отсутствием феморального атеросклероза уровни параметров, характеризующих воспалительный процесс: вчСРБ и фибриногена, а также инсулинорезистентность (в виде повышенного показателя HOMA-IR). Обращает на себя внимание отсутствие в этой категории пациентов различий по концентрации суммарных метаболитов NOx.

В таблицах 2-4 приведены результаты логистической регрессии с анализом однофакторных моделей, которые позволяют выявить независимый вклад каждого из показателей в вероятность наличия и/или выраженности атеросклероза, и многофакторных моделей, позволяющих оценить совокупный вклад исследуемых показателей в детерминацию риска наличия и выраженности атеросклероза в соответствующем артериальной бассейне. Построение моделей проводили с учетом пола и возраста; все приведенные модели статистически значимы (p=0,000). Рассмотрены модели, описывающие возможность:

а) выявления атеросклероза любой степени: сравнение в каждом артериальном бассейне лиц с отсутствием атеросклероза (группы 1) с пациентами, имевшими признаки атеросклеротического поражения (группы 2+3);

б) выявления выраженного атеросклероза: сравнение асимптомных пациентов (группы 1+2) с теми, у кого имелся выраженный атеросклероз (группы 3 в каждом артериальном бассейне).

При однофакторном анализе (таблица 2) значимый вклад в риск наличия атеросклероза КА любой степени помимо мужского пола и возраста вносят повышенные уровни вчСРБ (⩾1,0 мг/л), глюкозы (⩾ 6,1 ммоль/л), инсулина (⩾14,0 мЕд/мл), фибриногена (⩾4,0 г/л) и креатинина (⩾73,0 мкмоль/л) и сниженная концентрация NOx (⩽36,0 мкмоль/л). Согласно результатам многофакторного анализа, совокупный вклад циркулирующих биомаркеров обусловлен повышенным уровнем вчСРБ и тенденцией к более высокому содержанию в крови инсулина, а также сниженным уровнем ХС ЛВП (⩽1/1,2 ммоль/л (мужчины/женщины), адипонектина (⩽8,0 мкмоль/л) и NOx. Независимый вклад в детерминацию выраженного коронарного атеросклероза (КА-3) вносят почти

Таблица 4

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза БА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (БА-2+БА-3 по сравнению с БА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (БА-3 по сравнению с БА-1+БА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	2,33 (1,35-4,06)	0,003	1,92 (0,92-4,06)	0,084	2,24 (1,22-4,24)	0,011	2,78 (1,17-6,89)	0,023
Возраст, лет	1,92 (1,06-3,49)	0,031	2,73 (1,33-5,76)	0,007	3,09 (1,47-7,14)	0,005	3,63 (1,48-9,74)	0,007
ХС ЛВП ⩽1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	1,39 (0,81-2,39)	0,237	0,93 (0,46-1,86)	0,838	2,71 (1,47-5,09)	0,002	3,71 (1,69-8,54)	0,001
ХС ЛНП ⩾3,0 ммоль/л	0,7 (0,38-1,28)	0,241	0,76 (0,37-1,6)	0,475	0,62 (0,3-1,24)	0,189	0,67 (0,26-1,64)	0,388
ТГ ⩾1,7 ммоль/л	1,3 (0,73-2,36)	0,381	1,31 (0,63-2,78)	0,474	0,98 (0,51-1,84)	0,947	1,44 (0,63-3,31)	0,386
Лп(а) ⩾30 мг/дл	1,16 (0,65-2,08)	0,623	0,85 (0,42-1,7)	0,643	1,79 (0,96-3,32)	0,067	1,83 (0,86-3,93)	0,117
вчСРБ ⩾1,0 мг/л	3,01 (1,46-6,47)	0,003	2,25 (0,92-5,64)	0,077	5,43 (1,85-23,21)	0,007	4,74 (1,28-23,83)	0,032
Фибриноген ⩾4,0 г/л	3,72 (1,98-7,18)	0,000	2,63 (1,25-5,67)	0,011	5,49 (2,26-16,48)	0,001	4,16 (1,47-14,26)	0,013
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л	2,24 (1,29-3,98)	0,005	1,24 (0,63-2,42)	0,529	2,55 (1,4-4,71)	0,003	2,2 (1,04-4,77)	0,041
Инсулин ⩾14,0 мкЕд/мл	2,42 (1,29-4,71)	0,007	2,28 (1,09-4,9)	0,031	1,38 (0,72-2,61)	0,330	1,07 (0,47-2,4)	0,876
Адипонектин ⩽8,0 мг/мл	1,82 (1,06-3,16)	0,031	1,56 (0,71-3,42)	0,267	1,19 (0,66-2,17)	0,559	0,51 (0,2-1,25)	0,149
Лептин ⩾18,0 нг/мл	0,67 (0,39-1,15)	0,151	0,73 (0,38-1,39)	0,341	0,5 (0,27-0,92)	0,027	0,72 (0,34-1,49)	0,371
NOx ⩽36,0 мкмоль/л	1,33 (0,77-2,29)	0,308	1,22 (0,64-2,31)	0,547	1,66 (0,91-3,09)	0,103	2,11 (0,99-4,66)	0,057
Креатинин ⩾73,0 мкмоль/л	2,54 (1,46-4,45)	0,001	1,87 (0,96-3,65)	0,065	2,07 (1,12-3,94)	0,023	1,48 (0,68-3,29)	0,324

Примечание: БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

Таблица 5

Диагностические комплексы, сформированные в результате пошагового отбора значимых признаков (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Атеросклероз КА		Атеросклероз СА		Атеросклероз БА	
	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз
Мужской пол	2,27 (1,17-4,51) p=0,017	3,95 (2,04-7,96) p=0,000	-	5,55 (1,44-36,57) p=0,029	3,06 (1,68-5,69) p=0,000	3,04 (1,53-6,26) p=0,002
Возраст 55+	3,09 (1,55-6,28) p=0,001	3,7 (1,74-8,36) p=0,001	2,68 (1,25-5,73) p=0,011	-	2,66 (1,39-5,18) p=0,003	4,08 (1,8-10,14) p=0,001
Креатинин ⩾73,0 мкмоль/л	2,03 (1,07-3,91) p=0,032	-	3,33 (1,59-7,31) p=0,002	-	-	-
NOx ⩽36,0 мкмоль/л	3,66 (1,97-6,98) p=0,000	-	2,55 (1,22-5,52) p=0,014	-	-	-
ХС ЛВП <1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	-	3,36 (1,77-6,58) p=0,000	-	-	-	3,01 (1,54-6,08) p=0,002
вчСРБ ⩾1,0 мг/мл	-	3,65 (1,38-11,59) p=0,015	-	-	-	4,6 (1,49-20,24) p=0,018
Глюкоза ⩾6,1 ммоль/л			-	5,29 (1,57-24,16) p=0,02	-	2,06 (1,06-4,05) p=0,033
Инсулин ⩾14,0 мкЕд/мл	-	-	-	-	2,95 (1,52-5,97) p=0,002	-
Итоговая модель	5,17 (2,71-10,13) p<0,001	4,89 (2,58-9,49) p<0,001	3,53 (1,63-7,79) p<0,001	6,58 (1,87-26,34) p<0,001	3,33 (1,83-6,17) p<0,001	7,36 (3,65-15,41) p<0,001

Примечание: прочерком отмечены показатели, не вошедшие в итоговую модель. БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

все циркулирующие биомаркеры, включая повышенный уровень ХС ЛНП; при оценке их совокупного вклада (многофакторный анализ) значимость сохраняется только для сниженного уровня ХС ЛВП и повышенного уровня глюкозы, фибриногена и креатинина.

Наличие атеросклероза СА практически не связано с полом, однако ассоциируется с возрастом >55 лет (таблица 3). Значимая связь обнаружена в многофакторной модели, описывающей сравнение с выраженным атеросклерозом, для повышенного уровня ТГ (единственная при всех проведенных сравнениях). Устойчивая связь выявлена между наличием и выраженностью атеросклероза СА и повышенным уровнем креатинина, а также между сниженной концентрацией NOx и наличием атеросклероза любой степени.

Результаты такого же анализа для БА продемонстрированы в таблице 4. Помимо связи с полом и возрастом, и в однофакторном, и в многофакторном анализе выявлены статистически значимые ассоциации между низким уровнем ХС ЛВП и выраженным атеросклерозом БА. Повышенные уровни таких циркулирующих биомаркеров, как вчСРБ, фибриноген и глюкоза, ассоциируются с наличием атеросклероза БА любой степени, что, как видно из таблицы, обусловлено их вкладом в риск выраженного атеросклероза, тогда как гиперинсулинемия характеризует больных с атеросклерозом любой степени. Стоит отметить тенденцию к повышенному уровню Лп(а) ⩾30 мг/дл в подгруппе с выраженным поражением (p=0,067).

В результате пошагового отбора параметров, ассоциирующихся с наличием и выраженностью атеросклероза разной локализации были получены диагностические комплексы, представленные в таблице 5, отражающей как вклад каждого из показателей в детерминацию риска соответствующего поражения, так и суммарный вклад составляющих комплекс параметров.

Если пациент мужчина >55 лет, у него повышен в сыворотке крови уровень креатинина и снижена концентрация NOx, то шанс выявить атеросклероз КА в 5,17 раз выше, чем у пациента, имеющего указанные показатели в пределах нормальных значений; чувствительность теста 69,2%, специфичность 69,9%. В диагностический комплекс для выявления выраженного коронарного атеросклероза, помимо мужского пола и возраста 55+, входят сниженный уровень ХС ЛВП и повышенный вчСРБ: ОШ 4,89; чувствительность теста 63,9%, специфичность 73,6%.

Возможность детектировать атеросклероз СА не зависит от пола и определяется такими же показателями, как и наличие атеросклероза КА (возраст 55+, повышенный уровень креатинина и сниженный NOx): ОШ 3,53; чувствительность теста 71,2%, специфичность 59,9%. В отличие от этого шанс детекции выраженного каротидного атеросклероза определяется мужским полом и гипергликемией: ОШ 6,58; чувствительность теста 64,3%, специфичность 78,7%.

Диагностический комплекс для выявления атеросклероза БА наряду с мужским полом и возрастом >55 лет включает только повышенный уровень инсулина; при этом вероятность атеросклероза БА любой степени в 3,33 раза выше, чем при нормальных показателях; чувствительность теста 63,4%, специфичность 65,9%. Наличие выраженного феморального атеросклероза детерминировано мужским полом, возрастом 55+, низким уровнем ХС ЛВП, и повышенным содержанием в крови вчСРБ и глюкозы: ОШ 7,36; чувствительность теста 72,1%, специфичность 74,2%.

Обсуждение

Периферический атеросклероз включает в себя широкий спектр заболеваний с проявлениями в различных сосудистых локализациях; он может возникать в изолированной форме или (чаще) одновременно в разных местах. Атеросклероз КА часто ассоциирован с поражением БА, поэтому активный скрининг на выявление периферического атеросклероза с использованием простых диагностических инструментов является необходимыми для диагностики заболевания [20].

Следует отметить, что среди исследователей нет единой позиции относительно целесообразности скрининга для выявления периферического атеросклероза, при этом, в основном, обсуждаются инструментальные, в т.ч. инвазивные методы диагностики [21]. Высказывается мнение о необходимости учитывать данные о распространенности периферического атеросклероза, а также те благоприятные результаты, которые можно получить в результате своевременной диагностики и лечения этого проявления атеросклероза. Действительно, у большинства пациентов с атеросклерозом, в частности, БА, чрезвычайно высока вероятность поражения коронарного русла и, соответственно, высока вероятность развития сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть, т.е. как раз тех событий, которые должны стать ключевым обоснованием для раннего выявления осложнений периферического атеросклероза. Однако именно этой группе пациентов уделяется меньше всего внимания [21], хотя очевидно, что ранняя идентификация лиц, у которых заболевание будет прогрессировать, представляется крайне актуальным [22]. Таким образом, выявление асимптомных каротидных и феморальных стенозов будет способствовать уточнению рисков поражения КА.

В настоящей работе была поставлена задача исследовать, с какими метаболическими показателями ассоциируется наличие атеросклероза различной локализации. Чтобы более полно охарактеризовать атеросклеротический риск, был проведен анализ связи ключевых атеромаркеров и их сочетаний у прошедших клинико-инструментальную диагностику больных с атеросклерозом КА, СА и БА в сравнении с лицами, не имеющими атеросклеротических

поражений в соответствующих бассейнах. При этом планировалось оценить уровни основных метаболических показателей, отклонения в уровне которых в плазме крови ассоциируются с проявлениями атеросклероза и которые доступны для определения в условиях клинико-диагностических лабораторий.

Совокупный анализ ассоциаций метаболических показателей с локализацией и выраженностью атеросклеротического поражения показал, что имеются универсальные параметры, которые связаны с атеросклерозом независимо от его локализации и/или степени выраженности, и специфические показатели, характеризующие либо локализацию, либо степень атеросклеротического поражения, либо и то, и другое.

Согласно результатам настоящего исследования, детерминантами наличия атеросклероза КА и СА любой степени являются, помимо возраста, дисфункция сосудистого эндотелия (сниженная концентрация NOx) и повышенный уровень креатинина. Специфическими маркерами, связанными с выраженным коронарным и феморальным (но не каротидным) атеросклерозом оказались низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень СРБ. В то же время, выраженный периферический атеросклероз (поражение СА и БА) ассоциировался с гипергликемией, а выраженный феморальный атеросклероз — с гиперинсулинемией.

Среди специфических показателей, характеризующих выраженный коронарный атеросклероз, следует назвать маркеры метаболизма висцеральной жировой ткани, адипонектин (в сравнении с субклиническим атеросклерозом) и лептин с тенденцией к более высокому уровню только у пациентов с выраженным атеросклерозом КА ($p=0,083$).

Интересным, на наш взгляд, является и тот факт, что дисфункция сосудистого эндотелия (в виде сниженного уровня NOx) обнаружена только при субклиническом поражении СА и КА, но не выявляется при атеросклерозе БА (таблица 1). Обращает на себя внимание и отсутствие связи выраженного атеросклероза КА со сниженной концентрацией NOx при сравнении с субклиническим атеросклерозом; это, вероятно, служит указанием на то, что дисфункция сосудистого эндотелия является одним из метаболических нарушений, связанных именно с начальными стадиями атерогенеза. Действительно, согласно данным литературы, дисфункция сосудистого эндотелия часто характеризует раннюю стадию атеросклероза [23]. Примечательно, что дисфункцию эндотелия выявляют и в коронарных, и в периферических сосудах; показано, к примеру, что эндотелиальная дисфункция плечевой артерии имеет прогностическое значение для оценки риска коронарных событий [23, 24].

Основываясь на данных исследования, проведенного на когорте больных с каротидным атеросклерозом и посвященного изучению биомаркеров, отражающих различные звенья атерогенеза, Танашян М. М. и др. (2015) [25] предлагают и обосновывают выделение группы проатерогенных и атеропротективных биомаркеров, из которых наибольший интерес в свете полученных нами результатов, имеет нарушение функции сосудистого эндотелия. Сделано заключение, что не отдельные биохимические показатели крови, а, скорее, дисбаланс в функционировании метаболических систем является причиной формирования атеросклеротического поражения сонных артерий [25].

Связь метаболических показателей с наличием и выраженностью атеросклероза разной локализации изучали в ряде работ. Например, в обзорной статье рабочей группы Европейского общества кардиологов [26] представлены данные по изучению роли циркулирующих биомаркеров, связанных с биологией сосудистой стенки, в диагностике атеросклеротических ССЗ. К биомаркерам с наибольшей доказательной базой относится СРБ, однако рассматриваются и такие показатели, как окисленные ЛНП [27] и дисфункциональные ЛВП [28], обладающие, по мнению авторов, хорошим диагностическим потенциалом [26]. Повышенные уровни СРБ и фибриногена относят к ФР развития атеротромбоза, причем в различных сосудистых бассейнах.

Ранее в литературе также была отмечена связь показателей системного сосудистого воспаления (СРБ, сывороточного амилоида А) с развитием каротидного атеросклероза, что, по мнению авторов [29], свидетельствует о тесной временно́й корреляции между воспалением и морфологическими особенностями быстро прогрессирующего атеросклероза СА.

Многомерный анализ, проведенный Fernández-Friera L, et al. (2017), показал, что независимыми факторами наличия субклинического атеросклероза являются возраст, мужской пол и исходный уровень ХС ЛНП; в частности, они обнаружили линейную зависимость между значениями ХС ЛНП и увеличением распространенности субклинического атеросклероза, которая возрастала с 11% у пациентов со значениями ХС ЛНП от 60 до 70 мг/дл до 64% в подгруппе с ХС ЛНП, достигающим 150-160 мг/дл. Это прогрессирующее увеличение наблюдалось у лиц обоего пола с возрастанием количества пораженных сосудистых бассейнов и в каждом сосудистом бассейне, проанализированном отдельно [30].

В совокупности и результаты настоящего исследования, и данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что анализ профиля проатерогенных биомаркеров, доступных в широкой практике, может оказаться полезным на ранних этапах оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза, а также при планировании тактики дальнейшего обследования пациента, включая инвазивное вмешательство.

Основным ограничением этой работы является небольшой объем выборки, что обусловлено невозможностью рутинного выполнения клинико-инструментального исследования, включая КАГ и дуплексное сканирование СА и БА в стационаре каждому пациенту с учетом медико-экономического стандарта. Очевидно, что оценить, улучшают ли метаболические биомаркеры диагностику заболевания, можно будет только в крупных эпидемиологических когортных исследованиях.

Заключение

Анализ рутинных циркулирующих маркеров с построением регрессионных моделей позволил выявить ассоциации, ряд из которых можно рассматривать в качестве универсальных маркеров, с высокой вероятностью свидетельствующих о наличии и/или выраженности атеросклероза коронарного и/или периферического атеросклероза различной локализации, тогда как другие связаны с поражением только какого-то одного артериального бассейна. Важно отметить, что метаболические маркеры, которые характеризуют локализацию атеросклеротического поражения и/или клиническую выраженность атеросклероза вполне доступны для определения в реальной клинической практике.

Проблема МФА актуальна и многогранна, и пока далека от своего окончательного решения. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с едиными патогенетическими механизмами развития обладает рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах к диагностике, а также лечению и профилактике. Выявление аномального профиля циркулирующих биохимических маркеров, ассоциированного с наличием атеросклеротического поражения и/или его тяжестью может стать обоснованием проведения своевременных клинико-инструментальных диагностических исследований доступных артериальных бассейнов и определить вероятность атеросклеротического поражения КА. В связи с этим необходимо, чтобы в повседневную практику врача, наблюдающего пациента с патологией любого сосудистого бассейна, входило активное выявление и мониторирование поражения других сосудистых бассейнов для принятия своевременного решения об использовании эффективных методов лечения и профилактики ишемических осложнений.

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

Литература/References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
2. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Prev Cardiol. 2012;19:585-667. doi:10.1177/2047487312450228.
3. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? Integr Pharm Res Pract. 2019;8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088.
4. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? Eur Heart J. 2020; 22(Suppl E):E87-90. doi:10.1093/eurheartj/suaa068.
5. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, Barbarash LS. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. Kardiologiia. 2011;51(8):66-71. (In Russ). Барбараш О. Л., Зыков М. В., Каштлап В. В., Барбараш Л. С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;51(8):66-71.
6. Sedykh DYu, Kazantsev AN, Tarasov RS, et al. Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients with Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2019;59(5):36-44. (In Russ) Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С. и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2019;59(5):36-44. doi:10.18087/cardio.2019.5.10257.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
8. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):40-5. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-40-45.
9. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. J Clin Epidemiol. 2004;57:294-300. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.09.003.
10. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 1999–2000. Circulation. 2004;110:738-43. doi:10.1161/01.Cir.0000137913.26087.F0.
11. Poredos P. The prevalence of peripheral arterial in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. Angiology. 2007;58(3):309-15. doi:10.1177/0003319707302494.
12. DeFilippis AP, Trainor PJ, Thanassoulis G, et al. Atherothrombotic factors and atherosclerotic cardiovascular events: the multiethnic study of atherosclerosis. Eur Heart J. 2021:ehab600. doi:10.1093/eurheartj/ehab600.

13. Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika. 2011; p. 100. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с. ISBN: 978-5-905305-03-0.
14. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova Yu, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2638. (In Russ.) Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Макарова Ю. К. и др. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638.
15. Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):43-50. (In Russ). Жаткина М. В., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е. и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):43-50. doi:10.15829/1560-4071-2021-4559.
16. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757
17. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/EOCX по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
18. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). Biopreserv Biobank. 2011;9:57-70. doi:10.1089/bio.2010.0036.
19. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):95-9. (In Russ.) Сивакова О. В., Покровская М. С., Метельская В. А. и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. Профилактическая медицина. 2019;22(6):95-9. doi:10.17116/profmed20192206295.
20. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. Eur Heart J. 2017;35:1112-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu071.
21. Beckman JA, Jaff MR, Creager MA. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm that benefit? Circulation. 2006;114(8):861-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607846.
22. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey Drug Design. Development and Therapy. 2011;5:325-80. doi:10.2147/DDDT.S14934.
23. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. Am J Cardiol. 2003;91(12A):19H-24H. doi:10.1016/s0002-9149(03)00430-2.
24. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases, J Hypertens. 2005;23(2):233-46. doi:10.1097/00004872-200502000-000012005.
25. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Shabalina AA, et al. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. Annaly Neurologii. 2015;9(3):20-5. (In Russ.) Танашян М. М., Раскуражев А. А., Шабалина А. А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. Анналы неврологии. 2015;9(3):20-5.
26. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241:507-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
27. Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, et al. Multi-Ethnic Study of A. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2007;194(1):245-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.002.
28. Landmesser U. High density lipoprotein - should we raise it? Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(6):718-9. doi:10.2174/157016112803520710.
29. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammation and Carotid Artery — Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). Circulation. 2005;111(17):2203-9. doi:10.1161/01.CIR.0000163569.97918.C0.
30. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3111.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3111
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста

Омельяненко К. В.[1], Горшков А. Ю.[1], Федорович А. А.[1,2], Королев А. И.[1], Дадаева В. А.[1,3], Акашева Д. У.[1], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва; [3]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Цель. Изучение гендерных особенностей структурно-функционального состояния различных отделов микроциркуляторного русла кожи в когорте здоровых лиц трудоспособного возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. В исследование были включены 35 здоровых мужчин (42±4 лет) и 34 женщины (41±5 лет). Исследование сердечно-сосудистой системы проводили по протоколу "от капилляров до сердца". Микрососудистое русло кожи исследовали неинвазивными методами: 1) компьютерная видеокапилляроскопия; 2) лазерная допплеровская флоуметрия; 3) фотоплетизмография.

Результаты. По данным компьютерной видеокапилляроскопии у мужчин по сравнению с женщинами отмечается меньшее количество как функционирующих капилляров — 78 vs 86 кап/мм^2, соответственно (p<0,05), так и общего их количества — 100 vs 120 кап/мм^2, соответственно (p<0,001). На фоне снижения плотности капиллярной сети у мужчин отмечается более высокое, чем у женщин, значение степени гидратации интерстициального пространства кожи — 113 vs 96 мкм (p<0,005), что указывает на увеличение дистанции "кровь↔клетка" для продуктов обмена. По данным лазерной допплеровской флоуметрии, на уровне прекапиллярных артериол, где доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса, на пальце у мужчин амплитуда пульсовых колебаний кровотока ниже, чем у женщин — 0,87 vs 1,02 пф. ед., соответственно (p<0,05), что свидетельствует о более низком притоке артериальной крови к обменным микрососудам. На этом фоне констрикторная реакция прекапиллярных артериол на симпатический стимул у мужчин выше, чем у женщин — 45 vs 40%, соответственно (p<0,05). По данным фотоплетизмографии, на уровне крупных артериол, где доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса, у мужчин нормированный на частоту сердечных сокращений индекс аугментации ниже (-4,6 vs 1,7%, соответственно, p<0,05), что свидетельствует о более низкой жесткости сосудов мышечного типа у мужчин.

Заключение. У здоровых лиц трудоспособного возраста половые различия отмечаются на всех уровнях микрососудистого русла кожи, что необходимо учитывать при планировании научных исследований.

Ключевые слова: микроциркуляция, видеокапилляроскопия, лазерная допплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, гендерные различия, здоровые лица.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание, НИР № 121021100129-2).

Поступила 30/10-2021
Рецензия получена 12/11-2021
Принята к публикации 06/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А., Акашева Д. У., Драпкина О. М. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3111. doi:10.15829/1728-8800-2021-3111

Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people

Omelyanenko K. V.[1], Gorshkov A. Yu.[1], Fedorovich A. A.[1,2], Korolev A. I.[1], Dadaeva V. A.[1,3], Akasheva D. U.[1], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Institute of Biomedical Problems. Moscow; [3]Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Aim. To study sex characteristics of cutaneous microvascular structure and function in a cohort of healthy working-age people without cardiovascular diseases.

Material and methods. The study included 35 healthy men (42±4 years) and 34 women (41±5 years). The cardiovascular system was assessed in all patients. The microcirculatory bed of the skin was investigated by the following non-invasive methods: 1) computerized video capillaroscopy; 2) laser Doppler flowmetry; 3) photoplethysmography.

Results. According to computerized video capillaroscopy in men, compared with women, there was a smaller number of both functioning capillaries (78 vs 86 capillaries/mm^2, respectively (p<0,05)) and their total number (100 vs 120 capillaries/mm^2, respectively (p<0,001)). Against the background of a decrease in capillary density in men,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: faa-micro@yandex.ru
Тел.: +7 (926) 821-09-63

[Омельяненко К. В. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7948-4866, Горшков А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Федорович А. А.* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с. лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Королев А. И. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, н.с., ORCID: 0000-0002-0348-4480, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

there was a higher skin interstitial hydration — 113 vs 96 μm (p<0,005) in men than in women. At the level of precapillary arterioles, where humoral tone regulation prevails. Laser Doppler flowmetry revealed lower pulse amplitude in men than in women — 0,87 vs 1,02 pf, respectively (p<0,05), which indicates a lower arterial blood inflow to exchange microvessels. Against this background, the constrictor response of precapillary arterioles to a sympathetic nervous system stimulation in men is higher than in women — 45% vs 40%, respectively (p<0,05). At the level of large arterioles, where neural tone regulation prevails, photoplethysmography revealed lower augmentation index standardized at a heart rate in men (-4,6 vs 1,7%, respectively, p<0,05), which indicates lower rigidity of muscular vessels in men.

Conclusion. In working-age healthy people, sex differences are noted at all cutaneous microvascular levels, which must be taken into account when planning studies.

Keywords: microcirculation, video capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography, sex differences, healthy individuals.

Relationships and Activities. The source of funding is the federal budget (state task, Research No. 121021100129-2).

Omelyanenko K. V. ORCID: 0000-0002-7948-4866, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Fedorovich A. A.* ORCID: 0000-0001-5140-568X, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
faa-micro@yandex.ru

Received: 30/10-2021
Revision Received: 12/11-2021
Accepted: 06/12-2021

For citation: Omelyanenko K. V., Gorshkov A. Yu., Fedorovich A. A., Korolev A. I., Dadaeva V. A., Akasheva D. U., Drapkina O. M. Sex features of cutaneous microvasculature in healthy working-age people. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3111. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3111

АД — артериальное давление, АВА — артериоло-венулярные анастомозы, ВКС — видеокапилляроскопия, ДП — дыхательная констрикторная проба, ИМТ — индекс массы тела, ЛДФ — лазерная допплеровская флоуметрия, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, МЦР — микроциркуляторное русло, ОТ — окружность талии, ПЗ — перикапиллярная зона, СМАД — суточное мониторирование АД, СПКС — структурная плотность капиллярной сети, ТГ — триглицериды, ФПГ — фотоплетизмография, ФПКС — функциональная плотность капиллярной сети, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, AIp75 — индекс аугментации, нормированный на ЧСС 75 уд./мин, SpO_2 — насыщение крови кислородом, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения.

Введение

В последние десятилетия, благодаря широкому внедрению в научно-клиническую практику новых методов неинвазивного исследования системы микроциркуляции у человека, понимание физиологических и патофизиологических механизмов микроциркуляторного кровотока значительно расширилось. На сегодняшний день наибольшее распространение получили методы компьютерной видеокапилляроскопии (ВКС), фотоплетизмографии (ФПГ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Исходя из ангиоархитектоники микроциркуляторного русла (МЦР) кожи человека и различия физических принципов получения физиологической информации, каждый из методов исследования обладает своими характерными достоинствами и недостатками, позволяя получать информацию от различных отделов МЦР.

МЦР можно условно разделить на 3 отдела, которые различаются между собой структурно и функционально. Первый отдел — капиллярное русло, которое является противоположным сердцу “полюсом” большого круга кровообращения, где происходят обменные процессы и переход артериальной системы в венозную. Капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, а параметры капиллярной гемодинамики полностью определяются функциональным состоянием прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул, которые представляют второй отдел МЦР. Прекапиллярные артериолы за счет своей высокой вазомоторной активности (вазомоций) модулируют притекающий к капиллярам объем артериальной крови до оптимальных для транскапиллярного обмена значений. На уровне прекапиллярных артериол (второй отдел МЦР) преобладает гуморальный механизм регуляции тонуса резистивных микрососудов. Третий отдел МЦР представлен более крупными (распределительными) артериолами диаметром 30-150 мкм и артериоло-венулярными анастомозами (АВА), которые относительно поверхности кожи залегают глубже и регулируют приток крови к обменным микрососудам и/или в обход последних (шунтирование). На уровне третьего отдела МЦР доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса микрососудов.

Несмотря на большой интерес к данному направлению исследований, работы, в которых приводятся показатели нормы и гендерные различия при ВКС, ФПГ и ЛДФ, единичны [1-6]. Необходимость учитывать гендерные особенности продемонстрирована в целом ряде работ, анализирующих влияние половых гормонов на функциональное состояние МЦР по данным ЛДФ [7-10]. Работ, в которых одновременно анализируется функциональное состояние всех отделов МЦР в норме, в доступной литературе не найдено.

Цель настоящего исследования — изучение гендерных особенностей структурно-функционального состояния различных отделов МЦР кожи в когорте здоровых лиц трудоспособного возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 35 мужчин и 34 женщины, которые субъективно считали себя здоровыми, на момент исследования не предъявляли никаких

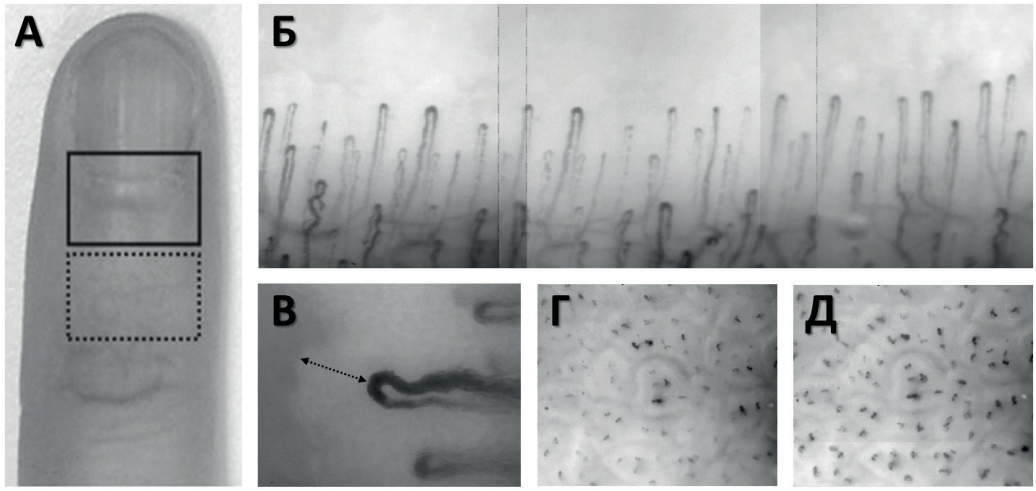


Рис. 1 ВКС: *А* — области исследования капиллярного русла; *Б* — панорамный снимок капиллярного русла ногтевого ложа (сформирован из трех кадров); *В* — измерение размера ПЗ; *Г* — капилляры, функционирующие в состоянии покоя (ФПКС); *Д* — максимальное количество капилляров кожи (СПКС).

жалоб и не принимали лекарственную (в т.ч. гормональную) терапию на регулярной основе. В соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертонии 2018г все испытуемые имели нормальный уровень артериального давления (АД) [11]. Средний возраст мужчин составил 42 [38; 48] года, женщин — 41 [36; 45] год. Количество лиц, потребляющих табачные изделия, в обеих группах составило 16 (23%) человек: мужчины — 9 (25,7%); женщины — 7 (20,6%). Для исключения влияния колебания уровня половых гормонов в зависимости от фазы менструального цикла на состояние микрососудов кожи женщин обследовали в первую фазу менструального цикла (3-5 сут. после окончания *mensis*).

Критериями невключения в исследование были наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, онкологических и дерматологических заболеваний, трансплантации органов, острые инфекционные заболевания, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ⩾30 кг/м^2), психические заболевания, ограничивающие адекватное сотрудничество, алкоголизм, прием наркотических препаратов, диффузные болезни соединительной ткани и отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования подробно освещен в предыдущей работе [12]. За сутки до исследования испытуемые воздерживались от интенсивной физической нагрузки и приема алкоголя, работы в ночную смену. За 6 ч до начала исследования исключался прием тонизирующих напитков (чай, кофе и др.), за 2 ч исключалось потребление никотинсодержащей продукции. Комплекс обследований начинался натощак в 9:00 утра и проходил в следующей последовательности: 1) осмотр, антропометрия (масса тела, рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер, расчет ИМТ по формуле Кетле), сбор анамнеза, трехкратное измерение АД; 2) ВКС на пальцах левой кисти; 3) ЛДФ и ФПГ на левом предплечье и пальцах левой кисти с констрикторными и дилататорными тестами; 4) забор венозной крови для лабораторных исследований; 5) эхокардиография (ЭхоКГ); 6) суточное мониторирование АД (СМАД). Первые три этапа обследования проводились в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха +23±1° С; влажность воздуха 40-60%).

Методы исследования микроциркуляции

Компьютерная ВКС — метод неинвазивного исследования структурно-функционального состояния капиллярного русла кожи, основанный на видеосъёмке капилляров сосочкового слоя дермы в отраженном свете с помощью капилляроскопа “Капилляроскан-1” (ООО “Новые Энергетические Технологии”, Россия). ВКС выполняли в положении пациента сидя в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги IV или V пальцев левой кисти (безымянный и мизинец) с использованием иммерсионного масла. На левое плечо накладывали манжету тонометра для оценки максимальной плотности капиллярной сети.

В области ногтевого ложа, где капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи (на рисунке 1 А выделена сплошным прямоугольником), при малом (×175) и большом (×400) увеличениях оценивали структурное строение капиллярно русла (рисунок 1 Б) и размер перикапиллярной зоны (ПЗ) в микрометрах (мкм). ПЗ — это расстояние от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка (рисунок 1 В), которое отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию “кровь↔клетка” для питательных веществ и продуктов обмена.

Для оценки плотности капиллярной сети (кап/мм^2) объектив капилляроскопа перемещали по центру ногтевой фаланги проксимально к межфаланговому суставу (на рисунке 1 А зона выделена пунктирным прямоугольником), где капилляры располагаются перпендикулярно и у самой поверхности кожи визуализируются только переходные отделы капилляров. При малом увеличении

(×175) в режиме стоп-кадра производили снимок, после чего в манжете тонометра повышали давление до 50-60 мм рт.ст. на 2 мин, на исходе которых делали повторный снимок исследуемой области кожи, площадь которой составляет ~1 мм^2. При анализе первого стоп-кадра (рисунок 1 Г) оценивали количество функционирующих капилляров (функциональная плотность капиллярной сети — ФПКС), при анализе второго кадра (рисунок 1 Д) — максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (структурная плотность капиллярной сети — СПКС). Рассчитывали коэффициент ФПКС/СПКС, который отражает степень вовлеченности капилляров кожи для поддержания тканевого гомеостаза в термонейтральных условиях.

ЛДФ. Характер микроциркуляторного кровотока в коже оценивали в положении пациента лежа на спине после 15-мин периода адаптации методом ЛДФ. Использовали двухканальный лазерный анализатор ЛАКК-02 (НПП "ЛАЗМА", Россия) в ближней инфракрасной области спектра (длина волны 800 нм). Используемая длина волны позволяет выполнять зондирование кожи на глубине не >1-1,2 мм, где залегают прекапиллярные отделы МЦР [13]. Вклад кровотока по капиллярам в общую спектральную мощность отраженного сигнала не превышает 20%, поэтому основную информацию при ЛДФ мы получаем от прекапиллярных и посткапиллярных микрососудов. Один датчик располагали на наружной поверхности левого предплечья по средней линии на 2-4 см проксимальнее лучезапястного сустава (рисунок 2 А), второй — в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца левой кисти (рисунок 2 Б). На левое плечо накладывали манжету тонометра для проведения функциональных проб.

Регистрировали базальную перфузию на протяжении 10 мин, затем выполняли констрикторную пробу с задержкой дыхания (ДП) и дилататорную пробу с пятиминутной артериальной окклюзией. Исходную ЛДФ-грамму при базальной перфузии подвергали амплитудно-частотному вейвлет-анализу, что позволяет оценить функциональное состояние каждого регуляторного механизма модуляции микрокровотока (вазомоций). Усредненную по времени амплитуду вазомоций оценивали по максимальным значениям (Ai) в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), венулярного (Ав) и кардиального (Ас) звеньев модуляции кровотока [14, 15]. Средний уровень тканевой перфузии (М) и значения Ai приведены в условных перфузионных единицах (пф. ед.). Помимо абсолютных значений амплитуды вазомоций оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: Ai/M×100%, где Ai — амплитуда вазомоций регуляторного механизма, М — средний уровень тканевой перфузии. Данный параметр позволяет оценить перфузионную (метаболическую) эффективность каждого регуляторного механизма. Исследование констрикторной и дилататорной функции МЦР проводили согласно ранее описанной методике [12].

Выбор двух областей кожного покрова верхних конечностей при ЛДФ обусловлен регионарными особенностями ангиоархитектоники МЦР. В коже предплечья АВА залегают на глубине >1 мм от поверхности кожи, поэтому регистрируемые параметры ЛДФ отражают нутритивную направленность микроциркуляторного кровотока. Особенностью МЦР кожи подушечки пальца является обилие поверхностно расположенных АВА, поэтому параметры ЛДФ на пальце в большей степени отражают терморегуляторную (шунтовую) направленность кожной перфузии.



Рис. 2 ЛДФ и ФПГ: *А* — датчик ЛДФ в области лучезапястного сустава по наружной поверхности левого предплечья; *Б* — датчик ЛДФ в области подушечки ногтевой фаланги среднего пальца; *В* — датчик ФПГ в области ногтевой фаланги указательного пальца.

ФПГ. В основе метода ФПГ на просвет лежит регистрация пульсовой волны объема крови с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. В своей работе мы использовали программно-аппаратный комплекс "Ангиоскан-01" (ООО "Ангиоскан", Россия), в котором в качестве источников излучения используются светодиоды с двумя длинами волн — 680 и 870 нм, что позволяет фотонам проходить через все толщу ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные (распределительные) артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции вазомоторной активности, в отличие от прекапиллярных артериол (зондируемых методом ЛДФ), в которых доминирует гуморальный механизм регуляции сосудистого тонуса.

Датчик располагали на ногтевой фаланге указательного пальца и ФПГ проводили одновременно с ЛДФ (рисунок 2 В). По результатам контурного анализа пульсовой волны на протяжении 10 мин регистрации базальной перфузии определяли следующие параметры: 1) индекс жесткости (SI); 2) индекс отражения (RI); 3) расчетный индекс аугментации, корригированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин (AIp75); 4) насыщение крови кислородом (SpO_2).

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Клинический анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-8222 К ("Nihon Kohden", Япония). Уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности, мочевой кислоты, С-реактивного белка, глюкозы определяли в сыворотке крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 ("Abbott", США); уровень фибриногена — с помощью автоматического анализатора ACL Elite ("Instrumentation Laboratory", США); уровень ХС липопротеинов низкой плотности — расчетным методом по Фридвальду, уровень ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) — расчетным методом по формуле: ХС ЛОНП=ТГ/2,18. Скорость

Таблица 1

Антропометрические параметры и показатели АД анализируемых групп

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
Возраст (лет)	42 [38; 48]	41 [36; 45]	0,571
Рост (см)	180 [175; 183]	165 [160; 168]	0,000000
Вес (кг)	79 [74,2; 85,2]	65,9 [58; 72]	0,00003
ИМТ (кг/м^2)	24,7 [22,7; 26,7]	23,4 [22,7; 26]	0,427
ОТ (см)	91 [87; 97]	82 [74; 88]	0,0001
ОБ (см)	102 [98; 107]	99 [94; 107]	0,274
Офисные АД и ЧСС			
САД (мм рт.ст.)	114 [110; 120]	117,5 [110; 124]	0,274
ДАД (мм рт.ст.)	75 [70; 80]	71 [70; 80]	0,628
ЧСС (уд./мин)	63 [54; 76]	68 [62; 74]	0,0028

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ОБ — окружность бедер.

Таблица 2

Показатели ВКС

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
ПЗ (мкм)	113 [101; 125]	96 [70; 115]	0,00119
ФПКС (кап/мм^2)	78 [66; 85]	86 [76; 104]	0,014
СПКС (кап/мм^2)	100 [91; 112]	120 [107; 135]	0,0011
ФПКС/СПКС	0,79 [0,68; 0,84]	0,77 [0,64; 0,84]	0,269

Примечание: ФПКС/СПКС — отношение функциональной плотности капиллярного русла к структурной.

клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта с учетом половых различий.

Трансторакальную ЭхоКГ в М- и В-режимах проводили на аппарате экспертного класса Toshiba Xario SSA 660A (Япония). СМАД осуществляли в амбулаторных условиях с использованием аппарата BpLab (ООО "Петр Телегин", Россия) после проведения всех этапов исследования. Манжету тонометра располагали на левом плече. Интервалы измерения АД в активное время суток составляли 20 мин, в ночные часы — 40 мин.

Статистическую обработку выполняли с помощью программы Statistica 10.0 ("StatSoft Inc.", США). Для оценки вида распределения признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Полученные данные были представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов (Me [Q_{25}; Q_{75}]). Для определения различий показателей между группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Основные характеристики групп испытуемых представлены в таблице 1. Из полученных данных видно, что мужчины были выше, имели бóльшую массу тела и ОТ, но меньший уровень ЧСС в покое. Полученные результаты согласуются с данными метанализа, в котором показано, что у женщин ЧСС выше, чем у мужчин, несмотря на относительное преобладание парасимпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма у первых [16].

По данным инструментальных (ЭхоКГ и СМАД) и лабораторных методов исследования все анализируемые параметры находятся в пределах референсных значений в обеих группах.

Результаты исследования капиллярного русла кожи пальцев кисти приведены в таблице 2. По результатам ВКС у лиц мужского пола отмечается статистически значимо больший размер ПЗ. Несмотря на меньшее количество функционирующих капилляров в 1 мм^3 кожи в области дистального межфалангового сустава пальца кисти как в покое (ФПКС), так и меньшее количество максимально вовлекаемых в кровоток капилляров (меньшая максимальная плотность капиллярной сети (СПКС) у мужчин (таблица 2), статистически значимых различий в величине отношения ФПКС/СПКС в зависимости от пола не выявлено.

Результаты ЛДФ в области подушечки среднего пальца приведены в таблице 3. Показатели микроциркуляторного кровотока в коже подушечки ногтевой фаланги пальца демонстрируют статистически значимо меньшую амплитуду пульсовых колебаний (Ac) и более низкий вклад пассивного сердечного механизма в модуляцию микрокровотока у лиц мужского пола. При проведении ДП мужчины демонстрируют статистически значимо более выраженное снижение уровня перфузии, обусловленное сокращением гладкомышечных клеток в ответ на симпатический стимул.

Показатели ЛДФ на предплечье отражены в таблице 4. Функциональное состояние микрососудов в области кожи предплечья демонстрирует статистически значимо более высокий уровень тканевой перфузии в группе мужчин. В то же время статистически значимых различий по амплитуде вазомоций, перфузионной эффективности регуляторных

Таблица 3

Показатели ЛДФ на пальце

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
М (пф. ед.)	18,74 [12,98; 19,82]	17,85 [12,7; 20,2]	0,779
Аэ (пф. ед.)	0,99 [0,53; 1,28]	0,94 [0,54; 1,18]	0,597
Аэ/М (%)	5,64 [2,9; 7,56]	6,46 [2,41; 10,18]	0,729
Ан (пф. ед.)	0,82 [0,53; 1,18]	0,76 [0,6; 1,2]	0,974
Ан/М (%)	4,78 [3,18; 7,06]	6,16 [3,13; 9,48]	0,579
Ам (пф. ед.)	0,55 [0,36; 0,86]	0,56 [0,35; 0,81]	0,912
Ам/М (%)	3,04 [2,32; 5,04]	4,17 [2,28; 6,2]	0,606
Ав (пф. ед.)	0,22 [0,14; 0,35]	0,19 [0,16; 0,22]	0,111
Ав/М (%)	1,41 [0,93; 2,01]	1,03 [0,85; 1,34]	0,287
Ас (пф. ед.)	0,87 [0,63; 1,04]	1,02 [0,85; 1,34]	0,016
Ас/М (%)	4,8 [3,55; 6,84]	6,29 [4,4; 13,1]	0,049
ДП (%)	45 [37; 56]	40 [34; 46]	0,028
АО (%)	110 [104; 132]	112 [108; 156]	0,385

Примечание: М — средний уровень тканевой перфузии, Аэ — усредненная по времени амплитуда эндотелиальных вазомоций, Ан — амплитуда нейрогенных вазомоций, Ам — амплитуда миогенных вазомоций, Ав — амплитуда дыхательных колебаний, Ас — амплитуда пульсовых колебаний, АО — проба с артериальной окклюзией.

Таблица 4

Показатели ЛДФ на предплечье

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
М (пф. ед.)	3,71 [3,1; 4,4]	3,35 [2,2; 3,9]	0,0379
Аэ (пф. ед.)	0,15 [0,1; 0,34]	0,16 [0,13; 0,22]	0,788
Аэ/М (%)	5,82 [2,98; 8,14]	5,27 [3,78; 6,55]	0,734
Ан (пф. ед.)	0,16 [0,13; 0,37]	0,19 [0,13; 0,26]	0,882
Ан/М (%)	6,09 [3,16; 8,46]	5,93 [4,4; 8,18]	0,5
Ам (пф. ед.)	0,13 [0,09; 0,23]	0,14 [0,11; 0,18]	0,654
Ам/М (%)	3,61 [2,22; 7,42]	4,51 [3,26; 7,06]	0,126
Ав (пф. ед.)	0,08 [0,05; 0,17]	0,08 [0,06; 0,09]	0,348
Ав/М (%)	2,12 [1,6; 3,93]	2,49 [1,83; 3,24]	0,555
Ас (пф. ед.)	0,26 [0,19; 0,41]	0,26 [0,21; 0,36]	0,77
Ас/М (%)	7,14 [4,77; 14,96]	9,18 [6,19; 14]	0,279
ДП (%)	37 [29; 52]	48 [31; 57]	0,126
АО (%)	239 [216; 316]	262 [195; 412]	0,571

Примечание: М — средний уровень тканевой перфузии, Аэ — усредненная по времени амплитуда эндотелиальных вазомоций, Ан — амплитуда нейрогенных вазомоций, Ам — амплитуда миогенных вазомоций, Ав — амплитуда дыхательных колебаний, Ас — амплитуда пульсовых колебаний, АО — проба с артериальной окклюзией.

Таблица 5

Показатели ФПГ

Параметр	Мужчины (n=35)	Женщины (n=34)	p
SpO_2 (%)	95,9 [94,6; 96,7]	96,6 [95,5; 98,2]	0,032
Alp75 (%)	-4,6 [-14,3; 4,7]	1,7 [-5,4; 12,1]	0,048
SI (м/с)	7,4 [6,9; 7,8]	7,1 [6,9; 7,6]	0,256
RI (%)	33,4 [25,6; 40,4]	25 [20,4; 38,1]	0,088

механизмов и реактивности микрососудов между группами не выявлено.

Результаты ФПГ приведены в таблице 5. По результатам ФПГ у мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень SpO_2 и более низкие Alp75. Статистически значимых различий в скорости распространения пульсовой волны по крупным резистивным артериям (SI) между группами не выявлено. Для лиц мужского пола характерен недостоверный тренд к более высокому уровню тонуса артериол (RI).

Обсуждение

С целью выявления и оценки гендерных различий структурно-функционального состояния МЦР кожи в когорте здоровых лиц трудоспособно-

го возраста без известных сердечно-сосудистых заболеваний всем испытуемым проведено комплексное обследование сердечно-сосудистой системы по принципу “от капилляров до сердца”, включая исследование параметров центральной гемодинамики и МЦР по ранее сформированному нашим коллективом протоколу [12].

По данным ВКС у мужчин на фоне меньших ФПКС и СПКС по сравнению с женщинами степень гидратации интерстициального пространства (ПЗ) оказалась статистически значимо более высокой. Таким образом, можно сделать заключение, что у женщин плотность капиллярной сети кожи выше, чем у мужчин, что позволяет сократить дистанцию “кровь↔клетка” для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Плотность капиллярной сети является важнейшим фактором, определяющим максимальную скорость потребления кислорода в ткани [17]. В крупном популяционном исследовании [18] авторами была показана бóльшая скорость пикового потребления кислорода в коже у женщин по сравнению с мужчинами, что может быть обусловлено большей плотностью капиллярной сети у первых. Отсутствие статистически значимых различий в величине отношения ФПКС/СПКС свидетельствует об одинаковой степени вовлеченности капиллярного кровотока кожи в поддержание тканевого и температурного гомеостаза кожи в термонейтральных условиях. Выявленные гендерные различия капиллярного звена МЦР необходимо учитывать при планировании исследований системы микроциркуляции методом ВКС с включением участников обоих полов.

По результатам исследования МЦР кожи методом ЛДФ выявлены статистически значимые различия сразу по нескольким анализируемым параметрам в различных сосудистых областях.

По результатам ЛДФ в коже пальца статистически значимых различий в уровне тканевой перфузии и амплитуде активных вазомоторных механизмов регуляции сосудистого тонуса между группами не выявлено, однако мужчины демонстрируют более низкие амплитуды пульсовых колебаний (Ac) и перфузионную эффективность данного механизма модуляции микрокровотока. При проведении ДП мужчины демонстрируют более высокую степень вазоконстрикции в ответ на активацию симпатической адренергической нервной системы. Это свидетельствует о различиях в регуляции тонуса ГМГ прекапиллярных артериол в коже пальца на уровне нейромышечных синапсов, что может быть также объяснено гендерными различиями в чувствительности α-адренорецепторов сосудистой стенки к адренергической стимуляции.

Показатели функционального состояния микрососудов по результатам ЛДФ на предплечье между группами практически не различаются, за исключением более высокого уровня тканевой перфузии (М) у мужчин. Поскольку уровень тканевой перфузии зависит как от количества эритроцитов в зондируемой области, так и от скорости их движения по микрососудам, выявленные различия могут быть обусловлены как более высокими показателями микрососудистого гематокрита, так и более высокой скоростью движения эритроцитов в крови у мужчин. Полученные различия также согласуются с результатами исследования, в котором для лиц женского пола продемонстрирована более низкая фракция эритроцитов и скорость их движения в микрососудах кожи предплечья по данным ЛДФ по сравнению с мужчинами [18].

Метод ФПГ позволяет получать информацию о функциональном состоянии глубжележащих относительно поверхности кожи более крупных распределительных артериол, где, в отличие от прекапиллярных артериол, доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. По результатам ФПГ у мужчин отмечается статистически значимо более низкий уровень SpO_2. Более низкие значения Alp75 у мужчин свидетельствуют о меньшем вкладе давления отраженной волны в формирование пульсового давления. Статистически значимых различий в скорости распространения пульсовой волны по крупным резистивным артериям в зависимости от пола не выявлено. Отмечается недостоверный тренд к повышению показателя RI в группе мужчин. Это может свидетельствовать о более высоком тонусе гладкомышечных клеток мелких мышечных артериол у последних, что может обусловливать более высокое периферическое сосудистое сопротивление.

Ограничением исследования является относительно небольшое количество испытуемых, а также отсутствие учета влияния курения на структурно-функциональное состояние МЦР.

Заключение

Несмотря на свои малые размеры, МЦР кожи в структурно-функциональном плане очень неоднородно и имеет существенные регионарные и гендерные особенности. Комплексный подход к различным отделам МЦР позволил выявить у здоровых людей трудоспособного возраста половые различия на всех уровнях микрососудистого русла кожи — на уровне обменного звена (капилляры), на уровне прекапиллярных и крупных (распределительных) артериол, которые отличаются между собой по механизму регуляции тонуса микрососудов — гуморальный и нейрогенный, соответственно.

Выявленные гендерные различия структурно-функционального состояния различных отделов МЦР (капилляры, прекапиллярные артериолы, распределительные артериолы) необходимо учитывать при выборе метода исследования микроциркуля-

торного кровотока у человека (ВКС, ЛДФ, ФПГ) и при анализе получаемых данных с позиций полового состава изучаемых групп.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание, НИР № 121021100129-2).

Литература/References

1. Soulaidopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, et al. The role of naifold capillaroscopy of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. Autoimmun Rev. 2017;16(8):787-95. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.019.
2. Ciaffi J, Ajasllari N, Mancarella L, et al. Nailfold capillaroscopy in common non-rheumatic conditions: A systematic review and applications for clinical practice. Microvasc Res. 2020;131:104036. doi:10.1016/j.mvr.2020.104036.
3. Brillante DG, O'sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmofraphy. Blood Press. 2008;17(2):116-23. doi:10.1080/08037050802059225.
4. Shi P, Zhu Y, Zheng J, et al. Insight into the dicrotic notch in photoplethysmographic pulses from finger tip of young adults. J Med Eng Technol. 2009;33(8):628-33. doi:10.3109/03091900903150980.
5. Podzolkov VI, Vasilyeva LV, Matveev VV, et al. Gender characteristics of microcirculation in healthy individuals and patients with the initial stage of arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012;8(6):746-51. (In Russ.) Подзолков В. И., Васильева Л. В., Матвеев В. В. и др. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензию. Рациональная Фармакотерапии в Кардиологии. 2012;8(6):746-51. doi:10.1234/1819-6446-2012-6-746-451.
6. Gurova OA, Ryzhakin SM. Gender differences in LDF metry indices in healthy young people. Natural and Technical Sciences 2015;6(84):176-77. (In Russ.) Гурова О. А., Рыжакин С. М. Гендерные различия показателей ЛДФ-метрии у здоровых молодых людей. Естественные и Технические Науки. 2015;6(84):176-77.
7. Bartelink ML, De Wit A, Wollersheim H, et al. Skin vascular reactivity in healthy subjects: influence of hormonal status. J Appl Physiol. 1993;74(2):727-32. doi:10.1152/jappl.1993.74.2.727.
8. Gerhardt U, Hillebrand U, Mehrens T, et al. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenopausal women. Int J Cardiol. 2000;75(1):59-64. doi:10.1016/S0167-5273(00)00292-8.
9. Rodrigues LM, Pinto PC, Leal A. Transcutaneous flow related variables measured *in vivo*: the effects of gender. BMC Dermatol. 2001;1:4. doi:10.1186/1471-5945-1-4.
10. Kavroulaki D, Gugleta K, Kochkorov A, et al. Influence of gender and menopausal status on peripheral and choroidal circulation. Acta Ophthalmol. 2010;88(8):850-53. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01607.x.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ASH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AYu, et al. Upper limbs skin microvascular characteristics in healthy men of working age. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(7):60-9. (In Russ.) Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста. Профилактическая медицина. 2021;24(7):60-9. doi:10.17116/profmed20212407160.
13. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirculation. 1997;4(3):329-40. doi:10.3109/10739689709146797.
14. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. IEEE Trans Biomed Eng. 1999;46(10):1230-39. doi:10.1109/10/790500.
15. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, et al. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β_1-blocade treatment. Microvasc Res. 2008;76(3):224-32. doi:10.1016/j.mvr.2008.07.006.
16. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:288-310. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.
17. McGuire BJ, Secomb TW. A theoretical model for oxygen transport in skeletal muscle under conditions of high oxygen demand. J Appl Physiol. 2001;91(5):2255-65. doi:10.1152/jappl.2001.91.5.2255.
18. Jonasson H, Bergstrand S, Fredriksson I, et al. Normative data and the influence of age and sex on microcirculatory function in a middle-aged cohort: results from the SCAPIS study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;318(4):H908-15. doi:10.1152/ajpheart.00668.2019.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3139.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3139
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы

Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.

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

В статье рассмотрена роль гиперактивности симпатической нервной системы в патогенезе различных патологических состояний (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, метаболический синдром, сахарный диабет и системная воспалительная реакция). На примере крупных рандомизированных клинических исследований с использованием катетеров для радиочастотной аблации убедительно доказан антигипертензивный эффект у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Исследования по эффективности метода дали мощный толчок к возможной немедикаментозной коррекции состояний, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы. Проанализированы первые экспериментальные и клинические исследования эффективности ренальной денервации в снижении активности маркеров воспаления, частоты пароксизмов фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца, улучшении сократительной способности миокарда левого желудочка. Детально изучены первые клинические результаты положительного воздействия ренальной денервации на показатели углеводного обмена (инсулинорезистентность и уровень гликемии) у пациентов с метаболическим синдром и сахарным диабетом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, радиочастотная аблация, денервация почечных артерий, сахарный диабет, гиперсимпатикотония.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/11-2021
Рецензия получена 26/11-2021
Принята к публикации 01/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М. Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3139. doi:10.15829/1728-8800-2021-3139

Effectiveness of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity

Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Mamedov M. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article discusses the role of sympathetic nervous system hyperactivity in the pathogenesis of various pathologies (hypertension, heart failure, atrial fibrillation, metabolic syndrome, diabetes and systemic inflammatory response syndrome). On the example of large randomized clinical trials using catheter-based radiofrequency ablation, the antihypertensive effect in patients with uncontrolled hypertension has been proven. The first experimental and clinical studies on the effectiveness of renal denervation in reducing the activity of inflammatory markers, the incidence of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia episodes, and improving the left ventricular contractility. The first clinical results of the favorable effect of renal denervation on carbohydrate metabolism (insulin resistance and glycemic level) in patients with metabolic syndrome and diabetes have been studied in detail.

Keywords: hypertension, radiofrequency ablation, renal denervation, diabetes, sympathetic hyperactivity.

Relationships and Activities: none.

Rudenko B. A.* ORCID: 0000-0003-0346-9069, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
borisrudenko@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: borisrudenko@inbox.ru
Тел.: +7 (916) 673-27-97

[Руденко Б. А.* — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования и коррекции сердечно-сосудистого риска, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 24/11-2021
Revision Received: 26/11-2021
Accepted: 01/12-2021

For citation: Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Mamedov M. N., Drapkina O. M. Effectiveness of radiofrequency renal denervation in diseases with increased sympathetic nervous system activity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3139. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3139

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИР — инсулинорезистентность, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РДН — ренальная денервация, РЧА — радиочастотная аблация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ФП — фибрилляция предсердий, Symplicity HTN-1 — Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension, Symplicity HTN-2 — Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension, Symplicity HTN-3 — Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension, SPYRAL HTN-ON MED — Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension on Standard Medical Therapy, SPYRAL HTN-OFF MED — Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications.

Механизмы влияния повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) на течение сердечно-сосудистых заболеваний

Гиперактивность СНС служит пусковым механизмом развития различных патологических состояний, наиболее распространенным из которых является артериальная гипертензия (АГ). Являясь источником поражения “органов-мишеней” (сердце, почки, глазное дно и др.), гипертоническая болезнь (ГБ) сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наличие АГ значительно ухудшает отдаленный прогноз пациента при присоединении таких коморбидных состояний, как атеросклероз различных сосудистых бассейнов и сахарный диабет (СД) [1, 2].

Повышенная активность СНС имеет многогранный эффект воздействия на регуляцию артериального давления (АД): положительный инотропный эффект и увеличение сердечного выброса, повышение периферического сосудистого сопротивления, задержка жидкости в организме в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других нейрогуморальных систем [3]. В связи с этим эффективный контроль АД требует воздействия на несколько механизмов регулирования АД и назначения многокомпонентной медикаментозной терапии. Многокомпонентный характер лечения имеет свои определенные недостатки: назначение нескольких препаратов увеличивает вероятность побочных эффектов и снижает приверженность пациента к проводимому лечению.

Müller J, et al. [4] с помощью электронно-микроскопических исследований изучили паравазальную структуру почечных сосудов, в которой выявлена высокая концентрация симпатических ганглиев с содержанием афферентных и эфферентных нервных окончаний. Активация симпатических нервных окончаний и локальное высвобождение норадреналина ведет к активации РААС, задержке жидкости и дальнейшему воздействию на центральные симпатические структуры головного мозга, замыкая порочный круг АГ [5].

Интерес к немедикаментозному воздействию на АГ имеет более чем полувековую историю. Grimson KS, et al. [6] была предложена хирургическая симпатэктомия торакальных и паралюмбальных ганглиев при резистентной АГ. Исследователями была отмечена положительная динамика снижения АД, тем не менее большое количество осложнений в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта не привело к широкому распространению метода [6]. С появлением малоинвазивных методов вмешательства и, прежде всего, метода радиочастотной аблации (РЧА), интерес к коррекции клинических состояний, связанных с активацией СНС, получил новое развитие. Радиочастотное тепловое воздействие имеет селективный деструктивный эффект на симпатические нервные сплетения, оставляя при этом интактными окружающие ткани. Гистологически и функционально проведение ренальной денервации (РДН) оправдано высокой концентрацией эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон, расположенных в адвентициальном и периваскулярном пространстве почечных артерий, а также их непосредственным участием в поддержании высокой активности СНС и РААС.

Цель обзора — систематизировать накопленные знания в области РДН, как перспективного метода лечения заболеваний, связанных с повышенной активностью СНС.

Материал и методы

Поиск литературы проводился по базам данных MEDLINE/PubMed и Google Scholar на английском языках с использованием ключевых слов “renal denervation”, “diabetes mellitus”, “insulin resistance”, “renal denervation and diabetes”, “catheter-based renal denervation” без ограничений сроков давности. Для подготовки обзора литературы использовались полнотекстовые оригинальные исследования с акцентом на поздние работы.

Применение почечной денервации в лечении АГ

Малоинвазивный характер вмешательства и патогенетический механизм воздействия на развитие АГ предопределили интерес к развитию в клинической практике РЧА (денервации) почечных артерий в начале текущего тысячелетия. Суть методики заключается в селективной деструкции паравазальных симпатических волокон радиочастотным воздействием, электрод для подачи радиочастотной

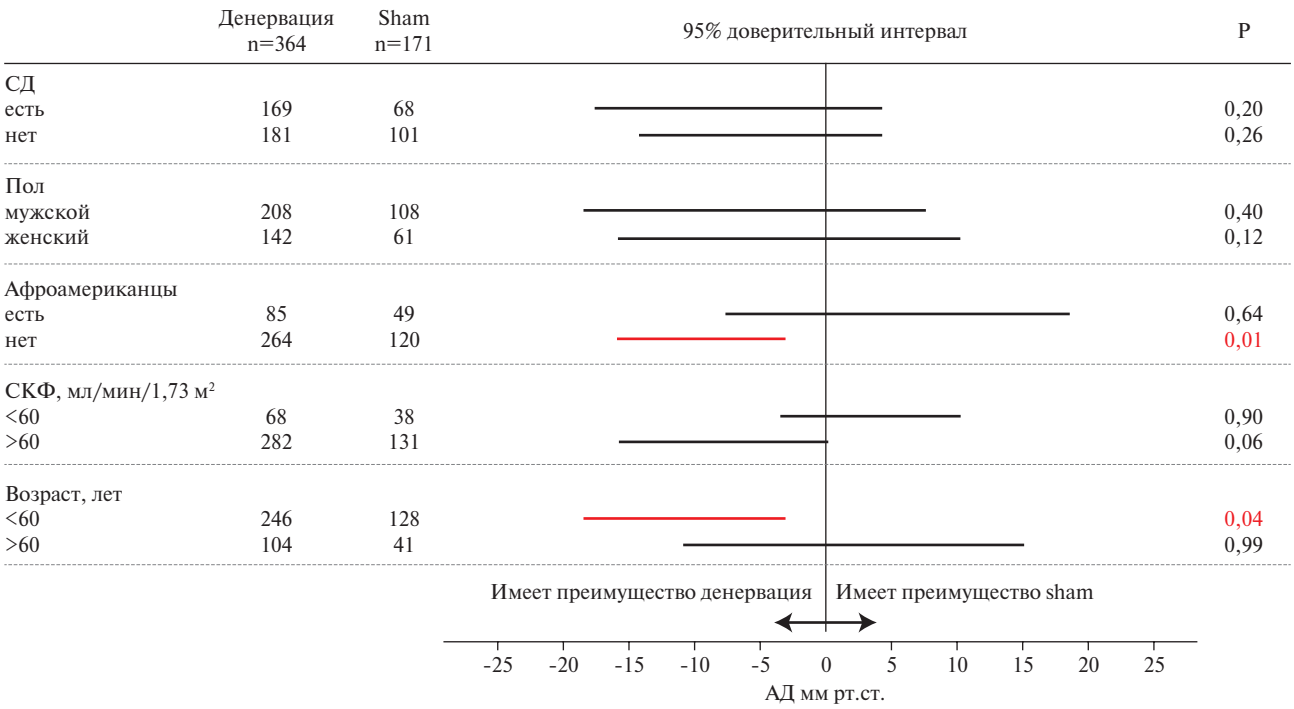


Рис. 1 Факторы, ассоциированные с гипотензивным эффектом РДН.
Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

энергии устанавливается в почечную артерию эндоваскулярным способом. Первые клинические работы [7, 8] доказали стойкий антигипертензивный эффект РЧА почечных артерий. Затем высокую эффективность вышеуказанный метод продемонстрировал в многоцентровых исследованиях Symplicity HTN-1 (Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension) и Symplicity HTN-2 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension).

В исследовании Symplicity HTN-1 изучалась динамика АД до и после РЧА почечных артерий у 153 пациентов с резистентной АГ. Срок наблюдения — 36 мес., в конце периода наблюдения снижение систолического АД (САД) составило 33 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) — 19 мм рт.ст. ($p<0,01$) [9]. Исследование Symplicity HTN-2 имело рандомизированный характер — 52 пациентам с резистентной АГ выполнена РЧА, 54 пациента принимали медикаментозную терапию [10]. В группе РЧА через 6 мес. после денервации отмечено достоверное снижение среднего САД на 32 мм рт.ст. и ДАД на 12 мм рт.ст. по сравнению с исходным ($p<0,01$) при отсутствии значимых изменений этих показателей в контрольной группе. Принцип рандомизации в исследовании Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension) отличался от предыдущих: 364 пациентам выполнена процедура РЧА, 171 пациенту — имитация процедуры (sham procedure), при которой происходила инвазивная катетеризация брюшной аорты [11]. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения офисного САД через 6 мес., вторичной конечной точкой эффективности — величина снижения САД по результатам суточного мониторирования АД. Результаты работы оказались не столь оптимистичными по сравнению с предыдущими исследованиями: через 6 мес. в группах РДН и фиктивной процедуры отмечено снижение как офисного, так и суточного САД, при этом значимой разницы в степени снижения АД между группами выявлено не было. Подобные результаты заставили исследователей отказаться от унифицированного подхода к применению РЧА для лечения всех больных с резистентной АГ и сосредоточиться на поиске так называемых “респондеров” — пациентов, получающих наибольшей эффект от воздействия на активность СНС.

В связи с этим в исследовании Symplicity HTN-3 был проведен подгрупповой анализ результатов клинических и демографических характеристик больных, включенных в рандомизацию (рисунок 1). При оценке результатов РДН в зависимости от возраста выявлено, что значимый эффект снижения АД наблюдался у пациентов <60 лет.

Помимо этого, американцы белой расы демонстрировали более значимое снижение АД по сравнению с афроамериканцами. Возможно, различия в возрастных подгруппах могут быть объяснены более высокой активностью СНС у молодых больных и ее дегенеративными изменениями в пожилом возрасте. Для пациентов более старшего возраста

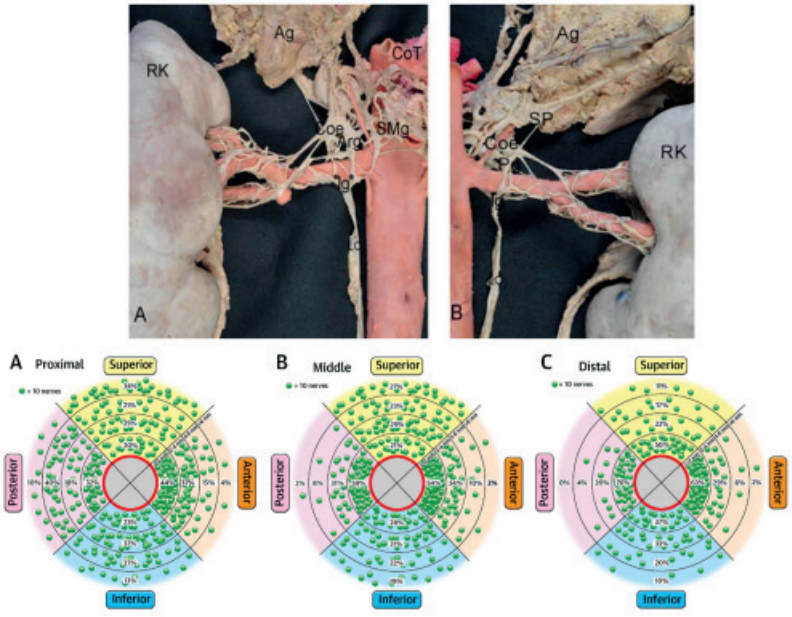


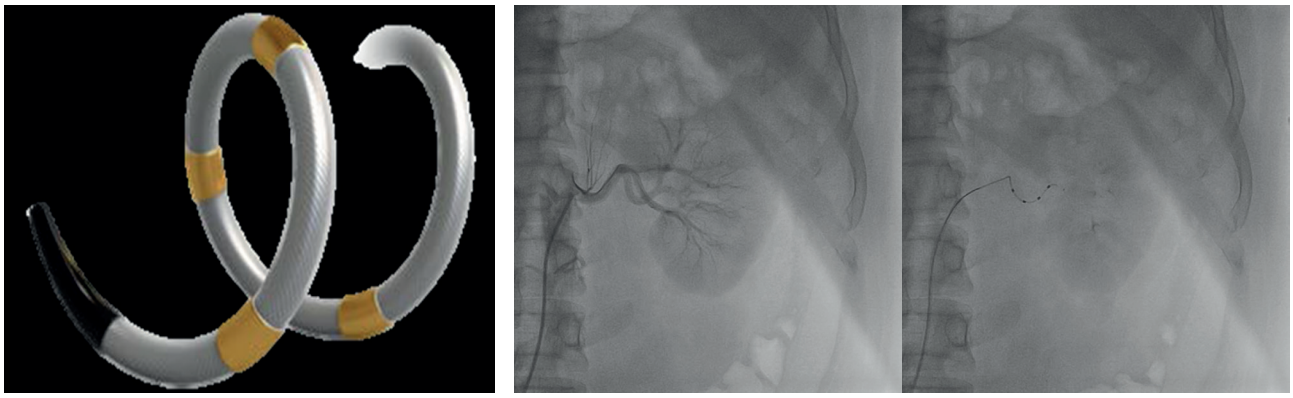
Рис. 2 Концентрация симпатических нервных ганглиев в магистральных почечных артериях (*A*), боковых ветвях (*B*) и ветвях второго порядка (*C*) [13, 14].

более характерно развитие “систолической” АГ при формировании кальциноза магистральных артериальных сосудов, снижении их эластичности и способности компенсировать инотропный эффект сердечной деятельности. Одним из объяснений низкого эффекта РЧА почечных артерий у лиц негроидной расы может быть низкая приверженность к гипотензивной терапии после проведенной процедуры. Несмотря на противоречивость результатов Symplicity HTN-3, это исследование и предыдущие работы дали мощный толчок к детальному изучению патофизиологии процессов, пусковым механизмом которых является активация СНС, и к совершенствованию технологии воздействия на гиперсимпатикотонию.

Однополюсный радиочастотный электрод, используемый в системе Symplicity™ (Medtronik, США), требовал от оператора определенных технических манипуляций, чтобы провести РЧА в нескольких точках. Зачастую именно технические сложности при проведении жесткого электрода служили причиной неэффективности РЧА. Однополюсный электрод, используемый в вышеупомянутых исследованиях, позволял провести аблацию в сосудах диаметром >6 мм, дистальная локализация аблационного источника не всегда обеспечивала плотный контакт со стенкой сосуда. Зачастую анатомические особенности почечной анатомии (извитость сосуда, кровоснабжение почки из множественных сосудов мелкого диаметра) не позволяли безопасно позиционировать электрод. Поэтому в определенных количествах случаев почечную аблацию удавалось провести только в магистральном почечном сосуде и проксимальных сегментах ветвей первого порядка. Тем не менее, как продемонстрировали гистологические исследования локализации симпатических нервных волокон в почечных артериях, их концентрация одинаково высока как в основном стволе почечной артерии, так и в ветвях первого и второго порядка, диаметр которых зачастую <6 мм [12] (рисунок 2). Именно полноценная аблация на всем протяжении почечной артерии (включая боковые ветви малого диаметра) обеспечивает более значимый и стойкий клинический эффект процедуры.

Клиническая ситуация радикально изменилась с появлением нового электрода Spyral™ (Medtronik, США), который отличался от своего предшественника несколькими конструктивными особенностями (рисунок 3). Благодаря спиралевидной форме электрода и более гибким свойствам, проведение инструмента в сосуд с осложненной анатомией существенно упростилось. Эта особенность позволила выполнять полную почечную аблацию в ветвях второго порядка диаметром 4 мм, а локализация источников радиочастотной энергии на боковой стенке спирали обеспечила более плотный контакт с сосудистой стенкой. Помимо этого, отличительной особенностью нового электрода являлось одновременное применение 4-х источников энергии, что значительно уменьшало время и техническую сложность эндоваскулярного вмешательства с одной стороны, а с другой стороны — увеличивало количество аблационных точек.

Исследование SPYRAL HTN-ON MED (Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension on



А Б

Рис. 3 Электрод нового поколения Spyral™ (Medtronik, США) (*А*) Процедура РДН (*Б*).

Standard Medical Therapy) по дизайну было схожим с Symplicity HTN-3: 80 пациентов были рандомизированы в две группы: РДН (n=38) и фиктивной процедуры (n=42) [15]. Через 6 мес. после процедуры в группе РДН уровень офисного САД снижался на 6,6 мм рт.ст. от исходного (p=0,0250); снижение суточного САД, измеряемого амбулаторно, составило 7,0 мм рт.ст. от исходного (p=0,0059); офисное ДАД снизилось на 4,2 мм рт.ст. от исходного (p=0,0190); суточное ДАД снизилось на 4,3 мм рт.ст. от исходного (p=0,0174). В группе контроля (фиктивная процедура) достоверных изменений ни одного из вышеуказанных показателей не наблюдалось.

Параллельно с исследованием SPYRAL HTN-ON MED шло исследование SPYRAL HTN-OFF MED (Global Clinical Study of Renal Denervation with the Symplicity Spyral™ Multi-electrode Renal Denervation System in Patients with Uncontrolled Hypertension in the Absence of Antihypertensive Medications), дизайн которого предполагал проведение РДН и фиктивного вмешательства на фоне отмены антигипертензивной терапии — на так называемом “чистом фоне” [16]. Через 6 мес. после процедуры в группе РДН наблюдалось снижение офисного САД на 10,0 мм рт.ст. от исходного (p<0,001); снижение суточного САД составило 5,5 мм рт.ст. от исходного (p=0,003); офисное ДАД снизилось на 5,3 мм рт.ст. от исходного (p<0,001); суточное ДАД — на 4,8 мм рт.ст. от исходного (p<0,001). В группе контроля (фиктивная процедура) снижение АД было несущественным.

Почечная денервация в лечении патологий, ассоциированных с повышенной активностью СНС

Результаты исследований SPYRAL HTN-ON MED и SPYRAL HTN-OFF MED не только реабилитировали РЧА, как эффективный немедикаментозный метод лечения АГ, но и стимулировали научный интерес к изучению патогенеза различных состояний, связанных с активностью СНС. К настоящему времени накоплена достаточно крупная доказательная база, свидетельствующая о положительных клинических эффектах РДН у пациентов с АГ и коморбидными состояниями, развитие которых также может быть обусловлено хронической симпатической гиперактивностью.

В частности, с формированием хронической повышенной симпатикотонии ассоциировано развитие сердечной недостаточности (СН). В случае снижения фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и уменьшения почечной перфузии активируются симпатикоадреналовый компонент и РААС. Эти механизмы усиливают инотропное влияние на сократительную функцию миокарда, приводят к увеличению реабсорбции натрия и задержке жидкости, что, в конечном итоге, способствует прогрессированию симптомов и клиническому ухудшению недостаточности кровообращения. В исследовании Gao JQ, et al. [17], 60 пациентов с наличием систолической СН были рандомизированы в группу РДН и группу проведения консервативной медикаментозной терапии. Через 6 мес. наблюдения отмечена достоверная положительная динамика фракции выброса в группе денервации и улучшение клинического течения хронической СН в соответствии с классификацией NYHA (New-York Heart Association).

Накопленные к настоящему моменту научные данные свидетельствуют о том, что усиление симпатико-адреналового воздействия на миокард — одна из причин развития нарушений ритма сердца. Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ и нарушение нормального расслабления миокарда в диастолу, расширение полости левого предсердия — основные составляющие так называемой диастолической хронической СН, что, в свою очередь, является основным пусковым механизмом фибрилляции предсердий (ФП). Достоверное снижение частоты пароксизмов ФП продемонстрировано в отечественном рандомизированном исследовании, которое включало 27 больных АГ и ее

осложнениями: у 14 пациентов с резистентной АГ и пароксизмальной формой ФП проведено основное лечение по радиочастотной изоляции устьев вен левого предсердия, помимо этого, у 13 пациентов радиочастотную изоляцию устьев выполнили вместе с радиочастотной денервацией почечных артерий [18]. На протяжении года наблюдения рецидивы ФП отсутствовали у 29% больных в группе изолированного лечения аритмий и у 69% больных в группе комбинированного лечения — РЧА устьев легочных + РЧА почечных артерий (p=0,033). В современной литературе также имеются подтверждения, что снижение влияния симпатической активности на сердце может приводить к уменьшению частоты желудочковых нарушений сердечного ритма. В исследовании Tsioufis KP, et al. [19] РДН была выполнена 14 пациентам с резистентной АГ и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Через 1 мес. после проведенного лечения в результате снижения адренергического влияния на электрическую систему сердца было отмечено достоверное снижение средней суточной частоты сердечного ритма, а также достоверное снижение желудочковой и наджелудочковой эктопической активности.

Несмотря на взлеты и падения РДН в отношении лечения АГ, исследования по эффективности метода дали мощный толчок к возможной немедикаментозной коррекции состояний, связанных с повышенной активностью СНС. Ряд исследовательских работ показал, что СНС играет важную регуляторную функцию в функционировании различных нейрогуморальных процессов и жировом и углеводном метаболизме. В исследовании Witkowski A, et al. [20] были изучены клинические эффекты РДН у 10 пациентов с резистентной АГ и коморбидностью, ассоциированной с повышением тонуса СНС: нарушение толерантности к глюкозе и дыхательным апноэ. Была изучена динамика следующих параметров до и после симпатической денервации: АД, тест толерантности к глюкозе, концентрация гликированного гемоглобина, индекс апноэ-гипопноэ. Через 6 мес. после РЧА почечных артерий снижение САД и ДАД составило 34/13 мм рт.ст., соответственно. Достоверные изменения наблюдались в показателях углеводного обмена: средняя концентрация глюкозы после нагрузки составила 7,0 ммоль/л до проведения почечной РЧА и 6,4 ммоль/л через 6 мес. (p=0,05), концентрация гликированного гемоглобина снизилась с 6,1 до 5,6% (p<0,05). Индекс апноэ-гипопноэ претерпел достоверное изменения в результате модуляции адренергического воздействия: 16,3 событий за час до денервации и 4,5 — после процедуры (p=0,059).

Механизм развития нарушений углеводного обмена и патогенез формирования СД приковывал внимание исследователей в течение длительного времени. В работе Flaa A, et al. [21] продемонстрировано, что повышение активности СНС у пациентов с резистентной АГ ведет к увеличению концентрации в плазме жирных кислот, повышенному глюконеогенезу в печени, изменению процесса секреции инсулина. Важным клиническим следствием длительной АГ является развитие инсулинорезистентности (ИР), которая характеризуется пониженной чувствительностью клеток к инсулину несмотря на его нормальную или даже повышенную выработку поджелудочной железой. Многие исследователи считают, что развитие ИР — один из триггерных механизмов нарушений углеводного обмена, ведущий к нарушению толерантности к глюкозе, гипергликемии и, в конечном итоге, развитию СД. Работа Masuo K, et al. продемонстрировала, что в когорте молодых пациентов без признаков ожирения и АГ (n=433) повышенный уровень катехоламинов в крови (признак симпатической гиперактивности) является независимым предиктором развития АГ, гиперинсулинемии и ИР в течение 5 лет [22].

Согласно исследованию Whiting DR, et al., развитие инсулинорезистентности при АГ, повышение активности СНС в результате стимуляции альфа-адренорецепторов почек ведет к дальнейшему повышению концентрации катехоламинов, хронической капиллярной вазоконстрикции, что затрудняет трансмембранное проникновение глюкозы в клетку из межклеточного пространства и формированию, так называемого, порочного круга: гипергликемия и персистирующая гиперинсулинемия снижают секрецию инсулина, дополнительно стимулируют СНС, что в совокупности ведет к развитию СД [23].

СД является одной из самых распространенных патологий эндокринной системы, характеризующейся нарушением углеводного, белкового и липидного обмена [24]. СД 2 типа превалирует в общей популяции больных с СД и встречается в 90-95% случаях. Патофизиология СД 2 типа включает ИР (как первичное звено и пусковой механизм развития метаболических нарушений), гипергликемию и недостаточность выработки инсулина той или иной степени. Хорошо известно, что клинические течение СД вследствие развития микроангиопатий может приводить к неврологической симптоматике, почечной недостаточности и другим осложнениям, а присоединение атеросклероза различных сосудистых бассейнов в значительной мере повышает вероятность жизнеугрожающих кардиоваскулярных и церебральных событий.

Различные клинические и эпидемиологические исследования подтвердили хроническую активацию СНС как часть патофизиологических процессов при СД 2 типа. Huggett RJ, et al. провели сравнительный анализ состояния СНС у 4-х кате-

горий пациентов с помощью определения специфического показателя мышечной симпатической нервной активности — MCHA (MSNA-muscle sympathetic nerve activity), измеряемого с помощью подсчета сокращений скелетных мышечных волокон за единицу времени [25]. Исследователи изучали активность вышеуказанного показателя у здоровых пациентов, у больных с изолированной АГ без СД, у больных СД и нормальным АД, а также у больных с сочетанием СД и АГ. Результаты работы продемонстрировали, что наибольший показатель MCHA имели пациенты с СД в сочетании с АГ, повышенным этот показатель оказался и у больных изолированной АГ либо изолированным СД при нормальном значении MCHA у здоровых пациентов. Таким образом, результаты исследования наглядно продемонстрировали, что гиперактивность СНС наблюдается у больных СД без сопутствующей АГ, что служит явным свидетельством активного вклада повышенной симпатикотонии в развитие нарушений углеводного обмена.

В недавнем исследовании Santulli G, et al. [26] было продемонстрировано, что повышенный циркулирующий уровень катехоламинов активирует альфа-адренорецепторы почек и усиливает продукцию инсулина поджелудочной железой, что еще раз доказывает ведущую роль симпатической активности в развитии СД.

Недавно проведенные исследования показали положительную динамику ИР и метаболизма глюкозы после снижения симпатической активности с помощью РДН в экспериментальных моделях на животных. Malini SI, et al. индуцировали выраженную ИР у собак, находящихся длительное время на калорийной диете с высоким содержанием жирных кислот [27]. После проведения хирургической и химической РДН у животных показатель ИР, измеренный клэмп-тестом, возвращался к исходному. В другой экспериментальной работе на животных развитие СД было спровоцировано комбинированным способом (алиментарным и медикаментозным), который у большинства животных сопровождался развитием АГ. После этого у части испытуемых была проведена РЧА почечных артерий в различных вариантах, в результате чего исследователи провели наблюдения в трех группах: без РДН, РДН с одной стороны и двухсторонняя РДН. Через 12 мес. возвращение показателей ИР и метаболизма глюкозы к исходному уровню исследователи зарегистрировали в третьей группе, подтверждая положительное воздействие нейтрализации симпатической активности при индуцированном СД [28].

В исследовании Wang Y, et al. было обнаружено, что хирургическая РДН может активировать экспрессию генов, отвечающих за синтез аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы, и ингибировать экспрессию генов белка p-mTOR [29]. Эти белковые комплексы участвуют в регуляции аутофагии — адаптационного механизма, контролирующего клеточный рост, утилизацию поврежденных органелл, защиту от старения. Влияние аутофагии на течение СД 2 типа до конца не изучено, но по некоторым данным аутофагия может играть важную роль в развитии СД. Было продемонстрировано, что ИР подавляет процесс аутофагии [30]. В свою очередь, повышение активности процессов аутофагии может быть эффективным механизмом, ведущим к новой терапевтической стратегии восстановления регуляции углеводного обмена [31].

Клинические исследования динамики ИР и метаболизма глюкозы малочисленны и требует более широкого изучения проблемы. Тем не менее, уже в первом исследовании по изучению немедикаментозного влияния РДН на гипертонию (Symplicity HTN-1) исследователями были отмечены следующие эффекты. У пациентов с СД, несмотря на отсутствие изменений в скорости клубочковой фильтрации, РДН достоверно снижала уровень макро- и микроальбуминурии и способствовала нормализации обмена глюкозы благодаря восстановлению чувствительности к инсулину. Эти находки побудили исследователей более подробно изучить динамику ИР и гиперинсулинемии у больных с АГ после симпатической денервации в реальной клинической практике.

Mahfoud F, et al. изучали потенциальное влияние РДН на метаболизм глюкозы и ИР у пациентов с резистентной АГ [32]. Авторы включили в исследование 50 пациентов с резистентной АГ, 37 из которых была выполнена РДН, а 13 пациентов продолжали получать медикаментозную антигипертензивную терапию. При этом в первой группе (РДН) 13 пациентов имели СД 2 типа, во второй группе (медикаментозная терапия) это заболевание было у 7 пациентов. Пациенты с СД в обеих группах получали гипогликемическое лечение без инсулинотерапии. В группе РДН через 3 мес. после проведенной процедуры было отмечено статистически значимое снижение уровня АД (САД на 32 мм рт.ст., ДАД на 12 мм рт.ст.). Помимо антигипертензивного эффекта, после проведения РДН значимо улучшались показатели углеводного обмена: снижение уровня глюкозы с 118±3,4 до 108±3,8 мг/дл (p=0,039), степени ИР, измеренное с помощью показателя HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), — с 6,0±0,9 до 2,4±0,8 (p=0,001). По результатам теста толерантности к глюкозе уровень глюкозы через 2 ч уменьшился на 27 мг/дл (p=0,012), концентрация С-реактивного белка снизилась с 5,3±0,6 до 3,0±0,9 нг/мл (p=0,002). Несомненно, результаты первого клинического исследования открывают новые перспективы немедикаментозного лечения СД, тем не менее, недостатком работы можно признать отсут-

ствие отдельного подгруппового анализа вышеуказанных параметров у пациентов с этой патологией.

Результаты другого клинического исследования DREAMS-Study (Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome) не продемонстрировали существенного улучшения параметров метаболизма глюкозы после денервации у пациентов с хронической патологией, характеризующейся повышенной активностью СНС [33]. В исследование было включено 29 пациентов с критериями, соответствующими метаболическому синдрому (ожирение, резистентная АГ, дислипидемия), 5 из которых имели СД 2 типа. Всем пациентам были выполнен тест МСНА, отражающий активность СНС. По результатам 6-мес. наблюдения существенного изменения уровня глюкозы натощак, индекса ИР, а также изменений МСНА выявлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии эффективной деструкции симпатический ганглиев без существенного воздействия на СНС. К недостаткам исследования также можно отнести отсутствие контрольной группы и отдельного анализа параметров углеводного обмена у больных СД, а также использование радиочастотного электрода предыдущей генерации.

Заключение

Таким образом, несмотря на первые клинические данные об успешном немедикаментозном лечении СД с помощью РДН, положительное воздействие снижения симпатической активности на параметры углеводного обмена требует подтверждения в более крупных исследованиях. К основным ограничениям предыдущих исследований можно отнести отсутствие контрольной группы и отдельного анализа параметров в подгруппах СД, а также использование предыдущих технологий процедуры РДН. В настоящее время в зарубежной практике проводится исследование Renal Denervation in Diabetes (NCT 02081989), изучающее влияние РДН на течение СД, а также исследование Metabolic Syndrome Study (NCT 01911078), в котором изучается потенциальный эффект РДН на МСНА и показатель ИР у пациентов с метаболическим синдром. В отечественной практике в настоящий момент в НМИЦ терапии и профилактической медицины проводится исследование “Профилактика осложнений сахарного диабета 2 типа у пациентов с мультифокальным атеросклерозом с помощью ренальной денервации”, результаты которого также могут подтвердить данные о возможных положительных плейотропных клинических эффектах при воздействии на повышенную активность СНС.

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

Литература/References

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012;125(13):1635-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
3. Osborn JW, Foss JD. Renal Nerves and Long-Term Control of Arterial Pressure. Compr Physiol. 2017;7(2):263-320. doi:10.1002/cphy.c150047.
4. Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. J Ultrastruct Res. 1972;41(5):533-49. doi:10.1016/s0022-5320(72)90054-8.
5. Delacroix S, Chokka RG, Worthley SG. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. J Neurol Neurophysiol. 2014;5:6. doi:10.4172/2155-9562.1000250.
6. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, et al. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy for hypertension. Ann Surg. 1953;138(4):532-47. doi:10.1097/00000658-195310000-00006.
7. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. N Engl J Med. 2009;361(9):932-4. doi:10.1056/NEJMc0904179.
8. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009;373(9671):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
9. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [published correction appears in Lancet. 2014;383(9917):602. Sobotka, Paul A [added]]. Lancet. 2014;383(9917):622-9. doi:10.1016/S0140-6736(13)62192-3.
10. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. Circulation. 2012;126(25):2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
11. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med. 2014;370(15):1393-1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
12. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J Am Coll Cardiol. 2014;64(7):635-43. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.059.
13. Mompeo B, Maranillo E, Garcia-Touchard A, et al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. Clin Anat. 2016;29(5):660-4. doi:10.1002/ca.22720.
14. Mahfoud F, Edelman ER, Böhm M. Catheter-based renal denervation is no simple matter: lessons to be learned from our anatomy? J Am Coll Cardiol. 2014;64(7):644-6. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.037.
15. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised

trial. Lancet. 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
16. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2020;395(10234):1444-51. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
17. Gao JQ, Yang W, Liu ZJ. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: A randomized controlled trial. Cardiol J. 2019;26(5):503-10. doi:10.5603/CJ.a2018.0028.
18. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol. 2012;60(13):1163-70. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.036.
19. Tsioufis KP, Tsiachris V, Dimitriadis D, et al. Renal sympathetic denervation significantly reduces mean heart rate and exerts a favorable effect on atrial and ventricular arrhythmias in resistant hypertesives. J Am Coll Cardiol. 2013;61:10:E1376. doi:10.1016/S0735-1097(13)61376-5.
20. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011;58(4):559-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
21. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. Metabolism. 2008;57(10):1422-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.012.
22. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. Am J Hypertens. 1997;10(1):77-83. doi:10.1016/s0895-7061(96)00303-2.
23. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):311-21. doi:10.1016/j.diabres.2011.10.029.
24. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922):1068-83. doi:10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
25. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. Circulation. 2003;108(25):3097-101. doi:10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
26. Santulli G, Lombardi A, Sorriento D, et al. Age-related impairment in insulin release: the essential role of β(2)-adrenergic receptor. Diabetes. 2012;61(3):692-701. doi:10.2337/db11-1027.
27. Iyer MS, Bergman RN, Korman JE, et al. Renal Denervation Reverses Hepatic Insulin Resistance Induced by High-Fat Diet. Diabetes. 2016;65(11):3453-63. doi:10.2337/db16-0698.
28. Pan T, Guo JH, Ling L, et al. Effects of Multi-Electrode Renal Denervation on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism in a Canine Model of Type 2 Diabetes Mellitus. J Vasc Interv Radiol. 2018;29(5):731-8.e2. doi:10.1016/j.jvir.2017.12.011.
29. Wang Y, Rijal B, Xu M, et al. Renal denervation improves vascular endothelial dysfunction by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling activation in a rat model of type 2 diabetes mellitus with insulin resistance. Acta Diabetol. 2020;57(10):1227-43. doi:10.1007/s00592-020-01532-6.
30. Liu HY, Han J, Cao SY, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. J Biol Chem. 2009;284(45):31484-92. doi:10.1074/jbc.M109.033936.
31. Chatterjee T, Pattanayak R, Ukil A, et al. Autophagy protects peripheral blood mononuclear cells against inflammation, oxidative and nitrosative stress in diabetic dyslipidemia. Free Radic Biol Med. 2019;143:309-23. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.034.
32. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2012;60(2):419-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
33. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS-study. Hypertension. 2015;65(4):751-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04798.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3087.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3087
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта

Осипова О. А.[1], Гостева Е. В.[2], Белоусова О. Н.[1], Горелик С. Г.[1], Клюшников Н. И.[1,3], Лыков Ю. А.[1], Хачатуров А. Н.[2], Букатов В. В.[1]

[1]ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; [2]ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж; [3]БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8". Воронеж, Россия

Цель. Сравнительный анализ влияния фармакотерапии бета-адреноблокаторами (бисопролол и небиволол) на динамику маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 75 больных с ГБ, поступившие в стационар в остром периоде ИИ. Средний возраст больных — 67±6 лет. Средний балл по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — 7±3. Длительность наблюдения — 6 мес. Контрольная группа — 20 человек пожилого возраста с ГБ без ИМ в анамнезе. Пациенты разделены на группы по признаку медикаментозной терапии: первая (n=38) получала бисопролол; вторая (n=37) — небиволол. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISAKit, США). Ультразвуковое (УЗ) исследование сосудов проводили на УЗ-сканере LOGIQP9 (GE) по методу Celermajer.

Результаты. При применении небиволола в течение 6 мес. выявлено снижение уровня ММП-9 на 30,2% (p<0,01), ТИМП-1 — на 15,6% (p<0,05); при приеме бисопролола уровень ММП-9 снизился на 14,5% (p<0,05), ТИМП-1 — не изменился. При межгрупповом сравнении установлено, что при применении небиволола снижение уровня ММП-9 на 15,7% (p<0,05), ТИМП-1 на 9,7% (p<0,05), ММП-9/ТИМП-1 на 7,8% (p<0,05) выше чем на фоне бисопролола. Через 6 мес. фармакотерапии бисопрололом отмечено снижение доли больных, имеющих значительную степень дисфункции эндотелия (ДЭ) на 7,9% (p<0,05). Двое больных из группы принимавших небиволол, перешли в категорию незначительной ДЭ, количество больных с умеренной ДЭ увеличилось на 19% (p<0,01), значительной ДЭ — уменьшилось на 24,4% (p<0,01).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что бета-адреноблокатор небиволол в средней дозе 8,55±1,75 мг/сут. достоверно снижает фиброз сосудистой стенки, нормализует соотношение маркеров синтеза и деградации коллагена, улучшает вазодилатирующие свойства эндотелия плечевой артерии по сравнению с бисопрололом у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, фиброз, дисфункция эндотелия, бисопролол, небиволол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/10-2021
Рецензия получена 10/11-2021
Принята к публикации 30/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Горелик С. Г., Клюшников Н. И., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Букатов В. В. Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3087. doi:10.15829/1728-8800-2021-3087

Dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke receiving beta-blockers

Osipova O. A.[1], Gosteva E. V.[2], Belousova O. N.[1], Gorelik S. G.[1], Klyushnikov N. I.[1,3], Lykov Yu. A.[1], Khachaturov A. N.[2], Bukatov V. V.[1]

[1]Belgorod National Research University. Belgorod; [2]N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; [3]Voronezh City Clinical Emergency Hospital № 8. Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of beta-blocker therapy (bisoprolol and nebivolol) on the dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke (IS).

Material and methods. This prospective cohort study included 75 hypertensive patients who were admitted to the hospital due to IS. The mean age of patients was 67±6 years. The average National

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Горелик С. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-5288-9874, Клюшников Н. И. — соискатель кафедры госпитальной терапии, зав. неврологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6337-7129, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Хачатуров А. Н. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5183-4273, Букатов В. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1122-1816].

Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 7±3. The follow-up period was 6 months. The control group consisted of 20 elderly people with hypertension without prior myocardial infarction. The patients were divided into groups based on received therapy: group 1 (n=38) — bisoprolol; group 2 (n=37) — nebivolol. The level of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISAKit, USA). Vascular ultrasound was carried out using a LOGIQP9 (GE) system according to the Celermajer method.

Results. After 6-month nebivolol, we revealed a decrease in the level of MMP-9 by 30,2% (p<0,01), TIMP-1 by 15,6% (p<0,05). After 6-month bisoprolol therapy, the level of MMP-9 decreased by 14,5% (p<0,05), while TIMP-1 did not change. Intergroup comparison found that when using nebivolol, there was a higher decrease in the level of MMP-9 by 15,7% (p<0,05), TIMP-1 by 9,7% (p<0,05), MMP-9/TIMP-1 by 7,8% (p<0,05) than with bisoprolol therapy. After 6-month bisoprolol therapy, there was a decrease in the proportion of patients with severe endothelial dysfunction (ED) by 7,9% (p<0,05). Two patients from the nebivolol group moved into mild ED category. The number of patients with moderate ED increased by 19% (p<0,01), while prevalence of severe ED decreased by 24,4% (p<0,01).

Conclusion. The results obtained indicate that the beta-blocker nebivolol at an average dose of 8,55±1,75 mg/day significantly reduces the vascular fibrosis, normalizes the ratio of collagen synthesis and degradation markers, improves the vasodilation brachial artery properties in comparison with bisoprolol in elderly hypertensive patients after IS.

Keywords: hypertension, ischemic stroke, fibrosis, endothelial dysfunction, bisoprolol, nebivolol.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Gorelik S. G. ORCID: 0000-0001-5288-9874, Klyushnikov N. I. ORCID: 0000-0001-6337-7129, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Khachaturov A. N. ORCID: 0000-0001-5183-4273, Bukatov V. V. ORCID: 0000-0002-1122-1816.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 13/10-2021
Revision Received: 10/11-2021
Accepted: 30/11-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Belousova O. N., Gorelik S. G., Klyushnikov N. I., Lykov Yu. A., Khachaturov A. N., Bukatov V. V. Dynamics of fibrotic and vascular endothelial dysfunction markers in elderly hypertensive patients after ischemic stroke receiving beta-blockers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3087. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3087

БАБ — бета-адреноблокатор, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ДПА — диаметр плечевой артерии, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ММП — матриксные металлопротеиназы, ПА — плечевая артерия, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, УЗ — ультразвуковой(-ые), ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелий-независимая вазодилатация, ОШ — отношение шансов, NO — оксид азота, NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта национальных институтов США).

У лиц пожилого возраста распространенность гипертонической болезни (ГБ) достигает 60% [1]. Повышенный уровень артериального давления имеет прямую и независимую связь с частотой развития цереброваскулярных заболеваний — ишемического (ИИ) или геморрагического инсульта [2]. Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения [3]. Частота ИИ составляет 80-85% среди всех инсультов [4].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является универсальным механизмом патогенеза ГБ, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Причем ДЭ как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет повреждение сосудистого эндотелия [6]. ДЭ считается признаком многих сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию и диабет и проявляется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), повышенным окислительным стрессом, хроническим воспалением, адгезией лейкоцитов и повышенной проницаемостью, а также старением эндотелиальных клеток [5]. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии ИИ связан с нарушением регуляции сосудистого тонуса и прогрессированием атеросклероза. В течение первых суток после ИИ признаки ДЭ наблюдаются у всех пациентов, а к концу первой недели ее степень нарастает [7].

Значимыми в отношении понимания патогенеза и профилактики сосудистых осложнений при ГБ являются маркеры фиброза сосудистой стенки, такие как матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [8, 9]. Избыточная активность матриксных металлопротеиназ (ММП) выявляется на всех основных этапах сердечно-сосудистого континуума [10], вплоть до развития хронической сердечной недостаточности [11].

ММП являются цинкзависимыми эндопептидазами, которые катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, оказывая, тем самым, влияние на ремоделирование тканей. При этом ММП — это провоспалительный медиатор, инициирующий и влияющий на прогрессирование ДЭ, латентные процессы ремоделирования сосудистой стенки [12]. Значимыми в отношении понимания патогенеза и профилактики сердечно-сосудистых нарушений при ГБ являются маркеры фиброза сосудистой стенки, такие как ММП-9, которая участвует в перестройке различных внеклеточных белков матрикса, а также белков базальной мембраны [13]. Гистологические исследования атеросклеротически измененных артерий пациентов с ИБС показали, что избыточный уровень ММП-9 приводит

к нестабильности бляшек и их разрывам [14], что вызывает тяжелейшие осложнения атеросклероза. Доказано, что сывороточный уровень ММП-9 является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Для поддержания должного уровня активности ММП чрезвычайно важен баланс ММП/ТИМП, а его нарушение может лежать в основе патологических процессов, таких как дестабилизация атеросклеротической бляшки и развитие острых сердечно-сосудистых осложнений [15].

Степень выраженности ДЭ можно оценить при помощи уровня сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и неинвазивных ультразвуковых (УЗ) методов путем оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла. В ряде работ по ультразвуковой оценке ДЭ у пациентов с цереброваскулярной патологией показано, что УЗ-признаки обнаруживаются уже на начальных стадиях сосудистой патологии мозга, и их выраженность нарастает по мере прогрессирования заболевания [7]. У пациентов с перенесенным ИИ УЗ-признаки ДЭ коррелируют с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также тяжестью ишемического повреждения мозга [7].

В лечении пожилых больных ГБ для коррекции ДЭ необходимо устранить агрессивные для эндотелия факторы (гиперлипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, постменопаузальные гормональные изменения у женщин, высокое артериальное давление, курение, малоподвижный образа жизни, ожирение), что приведет к уменьшению окислительного стресса и нормализации синтеза эндотелиального оксида азота (NO) [16]. При этом бета-адреноблокаторы (БАБ), которые являются одной из основных групп, назначаемых пациентам при ГБ на фоне ИБС, и обладают вазодилатирующими свойствами за счет активации синтеза NO, активации системы L-аргинин/NO, а также способностью стимулировать активность NO-синтазы в эндотелиальных клетках [17], требуют дальнейших исследований.

Цель исследования — сравнительный анализ влияния фармакотерапии БАБ (бисопролол и небиволол) на динамику маркеров фиброза сосудистой стенки (ММП-9, ТИМП-1) и ДЭ у пожилых пациентов с ГБ после перенесенного ИИ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе лаборатории “Проблемы старения” НИУ БелГУ, неврологического отделения больницы скорой помощи № 8 г. Воронежа. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 76 больных. Критерии включения: пожилые пациенты с ГБ, поступившие в стационар в остром периоде первого церебрального инсульта и не принимавшие регулярно БАБ. Критерии невключения: тяжелые соматические заболевания, отказ от участия в исследовании. В течение 6 мес. из исследования выбыл 1 больной из-за развития повторного инсульта. Таким образом, оценка изучаемых показателей проведена у 75 (98,7%) человек. Средний возраст больных — 67±6 лет. Для оценки тяжести состояния, а также определения патогенетического подтипа ИИ всем пациентам проводились неврологический и терапевтический осмотры, а также использовались лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза (общий и биохимический анализы крови, электрокардиография, эхокардиография, УЗ-исследование экстра- и интракраниальных артерий, магниторезонансная томография головного мозга). Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ у пациентов была использована унифицированная международная шкала оценки неврологического дефицита — NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [18]. Средний балл по NIHSS составил 7±3, что соответствовало легкой/средней степени тяжести. Длительность наблюдения — 6 мес. Контрольную группу для определения референтных значений изучаемых показателей составили 20 человек пожилого возраста с ГБ без инсульта в анамнезе. Все пациенты (n=75) были разделены на две группы по признаку медикаментозной терапии: первую группу составили больные, получавшие бисопролол (Конкор, “Мерк КГаА”,) — 38 (50,7%) человек; вторую — получавшие небиволол (Небилет, “Берлин-Хеми”) — 37 (49,3%). Все пациенты получали идентичную по составу и длительности приема базовую терапию, которая различалась только назначенными БАБ. Анализируемые группы полностью сопоставимы по клинико-лабораторным характеристикам. Начальные дозы бисопролола и небиволола составляли 1,25-2,5 мг в сутки. Титрование доз бисопролола и небиволола проводилось на 7-е и 30-е сут. терапии. Оценка медикаментозной терапии БАБ (контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) проводилась в промежуточный визит через 3 и 6 мес. от начала лечения. Через 6 мес. терапии средние дозы составили для небиволола 8,55±1,75 мг/сут., бисопролола — 8,45±1,65 мг/сут.

Уровень ММП-9 и ТИМП-1 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISAKit, США). Больные обследованы на 2-е сут. (±1 день) и спустя 6 мес. после инсульта. Исследование ЭЗВД проводили на УЗ-сканере LOGIQ-P9 (GE) по методу Celermajer DS, et al. [19] в модификации [20]. В положении пациента лежа на спине, плечевая артерия (ПА) сканировалась в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба с оптимальной визуализацией границы раздела “интима-просвет сосуда” передней и задней стенок. Измеряли исходный диаметр ПА (ДПА) в покое, а затем на 5 мин нагнетали воздух в манжету сфигмоманометра до давления, превышавшего исходное систолическое артериальное давление больного на 50 мм рт.ст. ДПА измеряли сразу после снятия манжеты и через 30 и 60 сек после восстановления кровотока. В норме просвет артерии расширяется ⩾10% по сравнению с исходным. Меньшая степень расширения или сужение сосуда является проявлением ДЭ. Для определения эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) ПА использовали пробу с нитроглицерином. ДПА и кровоток оценивали исходно и в течение 5 мин

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические, клинические и лабораторные показатели включенных в исследование больных

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа, n=20	Бисопролол, n=38	Небиволол, n=37
Мужчины/женщины, n	7/13	16/22	14/23
Возраст, лет	64±3	66±5	67±6
ГБ 1 ст., n	5	7	5
ГБ 2 ст., n	12	21	23
ГБ 3 ст., n	3	10	9
Стенокардия I-II ФК, n (%)	6 (30)	35 (92,1)	34 (91,9)
ХСНсФВ I-II ФК, n (%)	13 (65)	26 (68,4)	25 (67,6)
NIHSS, балл	-	7±3	7±3
общий ХС, ммоль/л	5,8±0,8	6,7±1,0	6,8±1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4±0,7	3,3±0,5	3,2±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,0±0,2	1,1±0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	96±6	77±4	78±5
HbA_{1c}, %	5,8±0,3	6,4±0,4	6,3±0,5

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Уровень ММП-9, ТИМП-1 у больных ГБ после перенесенного ИИ исходно и через 6 мес. фармакотерапии [Me (Q25%; Q75%)]

Группа	Сроки исследования	Показатель, ед. измерения		
		ММП-9, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ММП-9/ ТИМП-1
Контрольная группа	исходно	108 (84; 132)	216 (178; 256)	0,50 (0,45; 0,53)
	через 6 мес.	-	-	-
Бисопролол (n=38)	исходно	256 (221; 284)	388 (347; 429)	0,66 (0,62; 0,69)
	через 6 мес.	219 (187; 244)	365 (327; 396)	0,60 (0,55; 0,60)
Небиволол (n=37)	исходно	258 (215; 282)	397 (345; 430)	0,65 (0,61; 0,69)
	через 6 мес.	180 (144; 223)	335 (285; 364)	0,54 (0,54; 0,57)

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

после приема 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Изменения ДПА и показателей кровотока оценивали в процентном соотношении с исходной величиной; ДЭ считали увеличение ДПА <21% после приема нитроглицерина. Для стандартизации результатов пробы вычисляли коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига по формуле [$K=(ДПА_1/ДПА_2)/\tau_1/\tau_2$], где τ — изменение напряжения сдвига, ДПА — соответствующее ему изменение ДПА. Этот коэффициент позволяет учитывать выраженность дилатации артерии в зависимости от изменения скоростных показателей кровотока в ней.

Все больные получали идентичную терапию, направленную на коррекцию центральной и церебральной гемодинамики, нормализацию гомеостаза, улучшение перфузии ткани мозга.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы, интерквартильных размахов (Me, Q25%; Q75%). Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова, непрерывные количественные значения выражали как среднее и стандартное отклонение (M±SD. Для зависимых переменных (динамика лечения) сравнение проводили с помощью критерия рангов Вилкоксона, для независимых групп (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязей между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена и линейный регрессионный анализ.

Результаты

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, физикальное, лабораторно-инструментальное обследование больных. Речевые нарушения были у 42 (56%) больных, в основном, по типу дизартрии от умеренной до легкой степени выраженности. Нарушения глотания, дисфония выявлены у 22 (29,3%) больных. Легкое нарушение артикуляции речи — у 5 (6,7%) пациентов, рефлексы орального автоматизма — у 15 (20%). У 47 (62,7%) человек выявлены двигательные нарушения в виде легкого, равномерного гемипареза, неравномерный гемипарез (преимущественно в руке) у 10 (13,3%) больных. Чувствительные расстройства (гемигипестезия) имели 21 (28%) больной, вестибу-

Таблица 3

Показатели ЭЗВД (по результатам манжеточной пробы)
у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, исходно и через 6 мес. фармакотерапии

Показатель		Сроки наблюдения	Бисопролол (n=38)		Небиволол (n=37)	
Степень тяжести ДЭ	Степень дилатации ПА, %		n	%	n	%
I	9,0-7,5	исходно	0	0	0	0
		через 6 мес.	0	0	2	5,4
II	7,5-3,0	исходно	13	34,2	12	35,1
		через 6 мес.	16	42,1	20	54,1
III	3,0-2,0	исходно	25	65,8	25	64,9
		через 6 мес.	22	57,9	15	40,5
IV	<2,0	исходно	0	0	0	0

Примечание: ДЭ — дисфункция эндотелия, ПА — плечевая артерия.

ло-атактические нарушения выявлены у 36 (48%) человек. Анализируемые группы больных были сопоставимы по основным показателям (таблица 1).

Проведена оценка степени выраженности фиброза сосудистой стенки с помощью определения уровней сывороточных маркеров фиброза — ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах пожилых больных ГБ, перенесших ИИ. Уровни ММП-9, ТИМП-1, а также их соотношение при поступлении в стационар и через 6 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

Установлено, что в группе пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, принимавших бисопролол, уровень ММП-9 был в 2,37 раза ($p<0,001$), ТИМП-1 в 1,80 раза ($p<0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 в 1,32 ($p<0,01$) раза выше по сравнению с группой контроля. У пожилых больных ГБ, перенесших ИИ и принимавших небиволол, уровень ММП-9 был в 2,39 раза ($p<0,001$), ТИМП-1 в 1,84 раза ($p<0,001$), соотношение ММП-9/ТИМП-1 в 1,30 ($p<0,01$) раза выше по сравнению с группой контроля.

В настоящем исследовании через 6 мес. применения бисопролола определено снижение уровня ММП-9 на 14,5% ($p<0,05$), небиволола — на 30,2% ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными. При межгрупповом сравнении установлено, что через 6 мес. фармакотерапии более значимое влияние на уровень ММП-9 оказывал небиволол, разница составила 15,7% ($p<0,05$) по сравнению с бисопрололом.

Анализ влияния бисопролола на уровень ТИМП-1 через 6 мес. фармакотерапии (таблица 2) показал статистически незначимое снижение (на 5,9%; $p>0,05$), при применении небиволола — на 15,6% ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными. При межгрупповом сравнении более значимое влияние на ТИМП-1 оказывал небиволол, разница составила 9,7% ($p<0,05$).

Значимые изменения соотношения ММП-9/ТИМП-1 отмечались через 6 мес. терапии; в группе больных, принимавших бисопролол, оно снизилось на 9,1% ($p<0,05$), в группе принимавших небиволол — на 16,9% ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении установлено более выраженное снижение ММП-9/ТИМП-1 в группах небиволола через 6 мес. фармакотерапии: разница составила 7,8% ($p<0,05$).

До начала терапии установили исходное состояние ЭЗВД ПА у включенных в исследование больных. По степени дилатации ПА, которую оценивали по манжеточной пробе, больные имели II-III ст. ДЭ. Ко второй степени тяжести ДЭ были отнесены больные, у которых степень дилатации ПА в манжеточной пробе составляла от 7,5 до 3%, к третьей — 3,0-2,0%. Исходно группы были сопоставимы по изучаемым показателям, результаты представлены в таблице 3. Через 6 мес. фармакотерапии бисопрололом отмечено уменьшение доли больных, имеющих значительную (III ст.) ДЭ на 7,9% ($p<0,05$). При применении небиволола двое больных перешли в категорию незначительной (I ст.) ДЭ (5,4%), количество больных, имеющих умеренную (II ст.) ДЭ, увеличилось на 19% ($p<0,01$), а имеющих значительную (III ст.) — снизилось на 24,4% ($p<0,01$). При межгрупповом сравнении установлено, что через 6 мес. применения небиволола умеренную степень ДЭ имели на 12% ($p<0,05$) больше больных, а значительную ДЭ на 17,4% ($p<0,01$) меньше больных, чем при применении бисопролола.

Активация свободно-радикальных процессов и нарушение внутриклеточного энергетического обмена ускоряют атеросклеротический процесс, усиливают ДЭ, что приводит к снижению эффективности терапии.

Результаты анализа изменения ДПА, ЭЗВД, ЭНВД ПА и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, представлены в таблице 4.

При оценке результатов лечения в группе больных, имевших умеренную ДЭ (II ст.) и получавших в качестве БАБ небиволол, установлен прирост ДПА на 7,8% ($p<0,05$), достоверное увеличение ДПА при ЭЗВД на 9,6% ($p<0,05$), при ЭНВД на 12,0% ($p<0,05$), повышение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией на 16,7% ($p<0,05$); в груп-

Таблица 4

Показатели изменения ДПА и коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией и пробе с нитроглицерином у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, исходно и через 6 мес. фармакотерапии (M±m)

Показатель, ед. измерения	Бисопролол, n=38		Небиволол, n=37	
	I ст. тяжести ДЭ			
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Количество больных, n	n=0	n=0	n=0	n=2
ДПА, мм	-	-	-	5,50±0,10
ДПА при ЭЗВД, мм	-	-	-	6,16±0,04
К, усл. ед.	-	-	-	0,13±0,05
ДПА при ЭНВД, мм	-	-	-	6,38±0,12
	II ст. тяжести ДЭ			
Количество больных, n	n=13	n=16	n=12	n=20
ДПА, мм	4,91±0,16	5,11±0,14	5,10±0,12	5,50±0,13
ДПА при ЭЗВД, мм	5,15±0,03	5,51±0,09	5,40±0,09	6,03±0,07
К, усл. ед.	0,11±0,020	0,12±0,011	0,12±0,014	0,14±0,011
ДПА при ЭНВД, мм	5,20±0,06	5,37±0,08	5,56±0,12	6,16±0,08
	III ст. тяжести ДЭ			
Количество больных, n	n=25	n=22	n=25	n=15
ДПА, мм	4,78±0,17	4,85±0,13	4,76±0,14	4,86±0,14
ДПА при ЭЗВД, мм	4,97±0,05	5,09±0,04	4,96±0,02	5,15±0,02
К, усл. ед.	0,04±0,006	0,04±0,008	0,04±0,004	0,04±0,005
ДПА при ЭНВД, мм	4,99±0,06	5,06±0,07	5,09±0,07	5,31±0,03

Примечание: К — коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. ДПА — диаметр плечевой артерии, ДЭ — дисфункция эндотелия, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭНВД — эндотелий-независимая вазодилатация.

пе больных, имевших значительную ДЭ (III ст.), отмечено увеличение ДПА при ЭЗВД на 6,3%, при ЭНВД на 9,2% (p<0,05), при отсутствии повышения коэффициента чувствительности и прироста ДПА.

В группе больных, имевших умеренную ДЭ (II ст.) и получавших в качестве БАБ бисопролол, установлено достоверное увеличение ДПА при ЭЗВД на 7,8% (p<0,05), повышение коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига в пробе с реактивной гиперемией на 9,0% (p<0,05), при отсутствии достоверной динамики ДПА при ЭНВД и прироста ДПА; в группе больных, имевших значительную ДЭ (III ст.), достоверных изменений не выявлено.

При оценке неврологического дефицита через 6 мес. фармакотерапии у больных, принимавших небиволол, средний балл по NIHSS составил 4±1; у принимавших бисопролол — 5±1 (p<0,01), что соответствовало легкой степени тяжести.

Обсуждение

Ремоделирование сосудистого русла, одним из механизмов которого является ДЭ, играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений у пожилых больных ГБ.

ММР-9 представляет собой фермент, который расщепляет большинство белков экстрацеллюлярного матрикса, играя важную роль в разрушении гематоэнцефалического барьера и разрыве атеросклеротических бляшек в сонных артериях с последующим развитием ИИ [21]. В исследованиях, посвященных изучению маркеров фиброза сосудистой стенки, была продемонстрирована значительная экспрессия ММП-9 и ТИМП-1 после острой церебральной ишемии, при этом их уровень коррелировал с функциональным исходом, что позволяет считать ММП-9 возможным маркером продолжающейся ишемии головного мозга [21-23]. В связи с этим было проведено изучение связи маркеров фиброза сосудистой стенки и ДЭ у пожилых больных ГБ после ИИ. Установлены более высокие значения ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови пожилых больных ГБ после ИИ (p<0,001) по сравнению с лицами контрольной группы.

Протеолитическая активность ММП контролируется ее ингибированием при участии ТИМП-1. В норме активность ММП скоординирована их взаимодействием с ТИМП. При сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как артериальная гипертония, атеросклероз происходит нарушение баланса ММП/ТИМП, что может определять развитие фиброза за счет повреждения экстрацеллюлярного матрикса и ремоделирования тканей [24].

Нарушение строго регулируемого баланса между синтезом и деградацией коллагена приводит к структурным и функциональным нарушениям

сосудистой стенки, что играет важнейшую роль в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений [15]. Оборот внеклеточного матрикса играет важную роль в изменении механических свойств крупных артерий при гипертонии. Однако связь системы ММП-9/ТИМП-1 и жесткости артерий не является однозначной, а существующие данные довольно ограничены [24].

Одним из преимуществ настоящего исследования было определение у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, соотношения маркера фиброза и его ингибитора ММП-9/ТИМП-1, которое оказалось достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p<0,01$).

На моделях грызунов установлена убедительная нейропротекция при применении БАБ. В исследовании Phelan C, et al. (2015) [25] показано, что БАБ оказывают защитное действие после ИИ, уменьшая окислительный стресс и апоптоз клеток, стабилизируя мембраны, ослабляя экспрессию фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1-β наряду с уменьшением показателей неврологического дефицита и снижением объема инфаркта, инсульта. В исследованиях на животных показано снижение степени отложения фиброзной ткани у крыс, получавших небиволол, что обусловлено ингибированием экспрессии воспалительных белков, ММП и ТИМП [26]. Наблюдательные и интервенционные исследования на людях, касающиеся эффектов БАБ в остром периоде инсульта, весьма противоречивы. С одной стороны, метаанализ Balla HZ, et al. (2021) [27] не подтверждает предполагаемые положительные эффекты БАБ в острой фазе инсульта. С другой стороны, ZhangY, et al. (2017), проведя всесторонний систематический обзор и сетевой метаанализ, показали значительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти при применении липофильных БАБ (отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,54-0,97), тенденцию к снижению риска смерти от всех причин (ОШ 0,86, 95% ДИ: 0,72-1,03) и ИБС по сравнению с гидрофильным БАБ. При оценке риска инсульта с использованием возрастной стратификации липофильные БАБ показали значительное снижение риска инсульта (ОШ 0,63, 95% ДИ: 0,41-0,99) по сравнению с гидрофильными БАБ у пациентов в старших возрастных группах [28].

Применение небиволола способствовало переходу 19,0% ($p<0,01$) больных из категории значительных нарушений ДЭ (III ст.) в категорию умеренных (II ст.), при этом еще 5,4% — в категорию незначительной (I ст.) ДЭ. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют об уменьшении ДЭ при применении в течение 6 мес. небиволола у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, за счет блокирования активности ММП-9, что подтверждалось увеличением прироста ДПА при пробе с ЭЗВД и ЭНВД.

В группе бисопролола подобной динамики не наблюдалось, отмечено лишь сокращение количества больных, имевших значительную (III ст.) на 7,9%; в совокупности полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности небиволола у данной категории больных.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что у пожилых больных ГБ, перенесших ИИ, небиволол в средней дозе 8,55±1,75 мг/сут. более эффективно влиял на снижение фиброза сосудистой стенки, нормализацию соотношения маркеров синтеза и деградации коллагена, улучшение вазодилатирующих свойств эндотелия ПА по сравнению с бисопрололом.

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

Литература/References

1. 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.
2. Chazova IE, Zhernakova YuV. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
3. WHO regions — WHO data. Health statistics and information systems. Causes of mortality. (In Russ.) WHO regions — данные ВОЗ. Статистика здравоохранения и информационные системы. Причины смертности. URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en (дата обращения: 07.07.2021).
4. Machinskiy PA, Plotnikova NA, Ul'yankin VE, et al. Comparative characteristics of the ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2019;2(50):112-32. (In Russ.) Мачинский П. А., Плотникова Н. А., Ульянкин В. Е. и др. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019;2(50):112-32. doi:10.21685/2072-3032-2019-3-10.
5. Little PJ, Askew CD, Xu S, et al. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. Biomedicines. 2021;9(6):699. doi:10.3390/biomedicines9060699.
6. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. Pharmacol Rev. 2021;73(3):924-67. doi:10.1124/pharmrev.120.000096.

7. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound endothelium dysfunction assessment in patients with acute period of an ischemic insult. Ultrasound and functional diagnostics. 2007;2:73-81. (In Russ.) Домашенко М. А., Чечеткин А. О., Суслина З. А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007;2:73-81.
8. Fedin AI, Starykh EP, Putilina MV, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction. Lechaschi Vrach. 2015;5:15-20. (In Russ.) Федин А. И., Старых Е. П., Путилина М. В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. Лечащий врач. 2015;5:15-20.
9. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovasc Res. 2006;69(3):562-73. doi:10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
10. Osipova OA, Golovin AI, Belousova ON, et al. Age-associated level of myocardial fibrosis markers and chemokines in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2985. (In Russ.) Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н. и др. Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2985. doi:10.15829/1728-8800-2021-2985.
11. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZhYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease, Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
12. Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, et al. Correlation between immunological inflammatory markers and endothelial disfunction in the early stage of coronary heart disease. Med Hypotheses. 2018;115:72-6. doi:10.1016/j.mehy.2018.04.001.
13. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev. 2005;85(1):1-31. doi:10.1152/physrev.00048.2003.
14. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. Circulation. 1995;91(8):2125-31. doi:10.1161/01.cir.91.8.2125.
15. Lahdentausta L, Leskelä J, Winkelmann A, et al. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. Cardiovasc Transl Res. 2018;11(3):210-20. doi:10.1007/s12265-018-9789-x.
16. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Afr. 2012;23(4):222-31. doi:10.5830/CVJA-2011-068.
17. Parenti A, Filippi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292(2):698-703.
18. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. Arch. Neurol. 1989;46(6):660-2. doi:10.1001/archneur.1989.00520420080026.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340(8828):1111-5. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f.
20. Zateyshchikov DA, Minushkina LO, Kudryashova OYu, et al. Functional state of endothelium in patients with hypertension and ischemic heart disease. Cardiology. 2000;40(2):14-7. (In Russ.) Затейщиков Д. А., Минушкина Л. О., Кудряшова О. Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезни сердца. Кардиология. 2000;40(2):14-7.
21. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The Role of Matrix Metalloproteinase Polymorphisms in Ischemic Stroke. Int J Mol Sci. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323.
22. Ge J, Li R, Yuan P, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischemic stroke. J Cell Mol Med. 2020;24(13):7470-8. doi:10.1111/jcmm.15369.
23. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011;20(1):47-54. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.
24. Liu J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;148:355-420. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.04.003.
25. Phelan C, Alaigh V, Fortunato G, et al. Effect of β-Adrenergic Antagonists on In-Hospital Mortality after Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(9):1998-2004. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.035.
26. Balla HZ, Cao Y, Ström JO. Effect of Beta-Blockers on Stroke Outcome: A Meta-Analysis. Clin Epidemiol. 2021;13:225-36. doi:10.2147/CLEP.S268105.
27. Zhang Y, Sun N, Jiang X, et al. Comparative efficacy of β-blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis. J Am Soc Hypertens. 2017;11(7):394-401. doi:10.1016/j.jash.2017.05.001.
28. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Arch. Med. Sci. 2018;14(6):1450-8. doi:10.5114/aoms.2018.79008.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3069.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3069
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца

Фитилев С. Б.[1,2], Возжаев А. В.[1], Клюев Д. А.[1], Шкребнева И. И.[1,2], Шиндряева Н. Н.[2], Саакова Л. Н.[1], Шкирандо Ю. В.[1]

[1]ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”. Москва; [2]ГБУЗ “Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. На базе амбулаторно-поликлинического учреждения с 2019 по 2020гг проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. Все участники (n=126) на визите 1 были рандомизированы в группу многокомпонентного вмешательства (n=63) или контроля (n=63) и через 12 мес. приглашались на визит 2. Пациенты группы вмешательства включались в программу “Фармацевтическая опека”, состоявшую из следующих компонентов: фармацевтическое консультирование, выдача информационных материалов и недельного органайзера для лекарств, еженедельные SMS-напоминания. Исходно и в конце периода наблюдения осуществлялась оценка приверженности фармакотерапии по шкалам — MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale) и SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale).

Результаты. Применение программы “Фармацевтическая опека” позволило повысить приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС с 7,0 до 8,0 (медиана) баллов по шкале MMAS-8 (p<0,001) и общую устойчивость пациентов барьерам к приверженности с 35,0 до 36,0 (медиана) баллов по шкале SEAMS (p=0,017). В контрольной группе наряду с отсутствием динамики приверженности по баллу MMAS-8 (p=0,123) снизилась устойчивость барьерам с 35,0 до 34,5 (медиана) баллов SEAMS (p=0,003). В группе вмешательства в отличие от пациентов контрольной группы за 12 мес. наблюдения выявлено снижение значений систолического артериального давления (p=0,049) и риска экстренной госпитализации (относительный риск =0,28; 95% доверительный интервал: 0,08-0,99; p=0,041).

Заключение. Многокомпонентное вмешательство в формате программы “Фармацевтическая опека” способствовало повышению приверженности фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии, фармацевтическая опека, многокомпонентное вмешательство, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/09-2021
Рецензия получена 12/10-2021
Принята к публикации 27/10-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А., Шкребнева И. И., Шиндряева Н. Н., Саакова Л. Н., Шкирандо Ю. В. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3069. doi:10.15829/1728-8800-2021-3069

Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study

Fitilev S. B.[1,2], Vozzhaev A. V.[1], Klyuev D. A.[1], Shkrebneva I. I.[1,2], Shindryaeva N. N.[2], Saakova L. N.[1], Shkirando Yu. V.[1]
[1]Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; [2]City Polyclinic № 2. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of the Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease (SCAD).

Material and methods. An open randomized controlled study was conducted in primary care clinic over the period of 2019-2020. All subjects (n=126) were randomized at visit 1 into the multifaceted intervention group (n=63) or control group (n=63) and invited 12 months after to visit 2. Patients of intervention group were included into the Pharmacy Care Program, which consisted of the following components: pharmacist-led counseling, provision of education materials and 7-day pillbox, weekly SMS-reminders. Medication adherence was measured initially and at the end of the study period by

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com
Тел.: +7 (910) 426-32-80

[Фитилев С. Б. — профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, д.м.н., профессор, академик РАЕН, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0001-8395-419X, Возжаев А. В.* — доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2687-5986, Клюев Д. А. — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-2400-3938, Шкребнева И. И. — доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, к.м.н., доцент, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Шиндряева Н. Н. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0001-6560-2756, Саакова Л. Н. — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-6012-8917, Шкирандо Ю. В. — студент Медицинского института, ORCID: 0000-0001-9575-8989].

means of eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS). **Results.** The implementation of the Pharmacy Care Program improved medication adherence in SCAD outpatients with MMAS-8 median score of 7,0-8,0 (p<0,001) and SEAMS median score of 35,0-36,0 (p=0,017). In the control group, no changes (p=0,123) in MMAS-8 score were revealed, while SEAMS score decreased from 35,0 down to 34,5 (p=0,003). The reduction in systolic blood pressure (p=0,049) and risk of urgent hospital admission (OR=0,28; 95% CI, 0,08-0,99; p=0,041) was registered in the intervention group in contrast to the control group over the 12-month period.

Conclusion. The multicomponent intervention within the Pharmacy Care Program contributed to an increase in the adherence to pharmacotherapy of outpatients with stable CAD.

Keywords: medication adherence, pharmacy care, multifaceted intervention, stable coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Fitilev S. B. ORCID: 0000-0001-8395-419X, Vozzhaev A. V.* ORCID: 0000-0002-2687-5986, Klyuev D. A. ORCID: 0000-0003-2400-3938, Shkrebneva I. I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Shindryaeva N. N. ORCID: 0000-0001-6560-2756, Saakova L. N. ORCID: 0000-0002-6012-8917, Shkirando Yu. V. ORCID: 0000-0001-9575-8989.

*Corresponding author: alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 23/09-2021
Revision Received: 12/10-2021
Accepted: 27/10-2021

For citation: Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Klyuev D. A., Shkrebneva I. I., Shindryaeva N. N., Saakova L. N., Shkirando Yu. V. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3069. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3069

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — лекарственные препараты, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale, SEAMS — Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale.

Введение

Известно, что рационально назначенное фармакотерапевтическое лечение является ключевым компонентом ведения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), однако несоблюдение пациентами предписанного режима приема лекарственных препаратов (ЛП) приводит к неудовлетворительному контролю симптомов заболевания и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Распространенность явления недостаточной приверженности фармакотерапии ИБС в мире составляет ~40-60% в независимости от метода ее оценки [3]. В России приверженность кардиологических больных лечению также гораздо ниже желаемого уровня [4, 5]. Однако, в отличие от западных стран, в отечественной практике данной проблеме уделяется недостаточно внимания, особенно в отношении популяции амбулаторных больных стабильной ИБС [6].

Проблема неприверженности фармакотерапии ИБС послужила основанием для проведения многочисленных исследований за рубежом (США, Китай, страны Европы), направленных на поиск оптимальных подходов к улучшению сложившейся ситуации. Большинство таких работ подтвердили возможность разработки и внедрения эффективных мер воздействия с использованием различных технологий (образовательных, информационных, телемедицинских) на приверженность пациентов рекомендованной фармакотерапии [7]. В российской практике предпринимались лишь единичные попытки применения подобных стратегий [8].

Таким образом, высокая распространенность недостаточной приверженности пациентов фармакотерапии ИБС, а также отсутствие в реальной амбулаторно-поликлинической практике эффективных научно-обоснованных подходов к ее контролю послужили основанием к выполнению настоящей работы, целью которой стало оценить влияние программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС.

Материал и методы

На базе учреждения первичного звена г. Москвы с 2019 по 2020гг проведено открытое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование в 2 параллельных группах. Исследование одобрено Комитетом по Этике Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”.

Участники исследования соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины >18 лет, наличие информированного согласия, подтвержденный диагноз стабильной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, коронарография, положительные нагрузочные пробы), посещение врача-кардиолога учреждения. Критериями невключения являлись: тяжелые нестабильные состояния, прогноз жизни <6 мес. и участие в других клинических исследованиях.

Все пациенты, предварительно давшие согласие на участие в исследование, были приглашены на визит 1 для прохождения следующих процедур: подписание формы информированного согласия; сбор данных демографии, анамнеза и фармакотерапии стабильной ИБС; регистрация показателей артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); заполнение опросников с целью исходной оценки приверженности фармакотерапии.

Интенсивность назначенной пациентам гиполипидемической терапии оценивалась в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [9].

Далее посредством блочной рандомизации методом конвертов осуществлялось распределение пациентов в группы контроля или вмешательства. Участники

Таблица 1

Общая характеристика больных стабильной ИБС по данным демографии, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности на визите 1

Показатель	Общая выборка (n=123)	Группа	
		Вмешательство (n=63)	Контроль (n=60)
Демографические данные			
Женщины, %	44,7	61,9	48,3
Возраст (Me (Q1-Q3)), лет	64,5 (70,0-75,0)	70,0 (65,0-75,0)	70,0 (62,8-74,2)
Сопутствующие заболевания			
Стабильная стенокардия, %	43,9	46,0	41,7
Инфаркт миокарда, %	68,3	65,1	71,7
Артериальная гипертензия, %	89,4	90,5	88,3
Фибрилляция предсердий, %	22,8	15,9	30,0
Хроническая болезнь почек, %	21,1	15,9	26,7
Сахарный диабет, %	28,4	20,6	36,7
Заболевания органов дыхания, %	7,3	9,5	5,0
Данные лабораторно-инструментальных исследований			
САД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	120,0 (130,0-140,0)	130,0 (130,0-140,0)	120,0 (130,0-140,0)
ДАД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-81,2)
ХС ЛНП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,7 (2,1-2,6)	1,70 (2,02-2,33)	1,64 (1,95-2,34)
Фармакотерапия			
Бета-блокаторы, %	83,7	77,8	90,0
Блокаторы кальциевых каналов, %	41,5	46,0	36,7
Пролонгированные нитраты, %	4,1	3,2	5,0
Другие антиангинальные ЛП, %	26,8	27,0	26,7
Антиагреганты, %	76,4	76,2	76,7
Оральные антикоагулянты, %	26,8	23,8	30,0
Статины, %	95,1	95,2	95,0
иРААС, %	90,2	92,1	88,3
Комбинированные ЛП, %	7,3	4,8	10,0
Интенсивность гиполипидемической терапии			
Высокая, %	58,1	58,3	57,9
Средняя, %	41,0	40,0	42,1
Низкая, %	0,9	1,7	0
Приверженность фармакотерапии			
Балл по шкале MMAS-8 (Me (Q1-Q3))	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)
Высокая приверженность, %	35,0	33,3	36,7
Средняя приверженность, %	34,2	36,5	31,7
Низкая приверженность, %	30,9	30,2	31,7
Балл по шкале SEAMS (Me (Q1-Q3))	35,0 (33,5-37,0)	35,0 (33,5-37,0)	35,0 (33,8-37,3)
Доля пациентов, набравших 39 баллов по шкале SEAMS, %	20,3	22,2	18,3

Примечание: Me — медиана, (Q1-Q3) — интерквартильный размах, ДАД — диастолическое АД, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ЛП — лекарственные препараты, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale, SEAMS — Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale.

группы вмешательства включались в программу “Фармацевтическая опека”, а пациенты контрольной группы наблюдались в обычных условиях поликлинической практики. По истечении 12-месячного периода наблюдения все участники исследования приглашались на визит 2 с целью повторного сбора данных. Дополнительно фиксировали количество экстренных госпитализаций по причине основного заболевания за период наблюдения.

В качестве инструментов оценки приверженности фармакотерапии использовались валидированные опросники. С помощью 8-вопросной версии шкалы Мориски (MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale) определялся уровень приверженности (средний балл) в изучаемых группах пациентов, а также степень приверженности: низкая (<6 баллов), средняя (6-7 баллов) или высокая (8 баллов) [10].

Дополнительно применялась шкала оценки “самоэффективности” приверженности лекарствам — SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale). Результаты опроса интерпретировались согласно стандартной методологии, подразумевавшей возможность набора от 13 до 39 баллов (каждый вопрос оценивается от 1 до 3 баллов), где большее значение свидетельствует о лучшей устойчивости респондента потенциальным барьерам, представленным

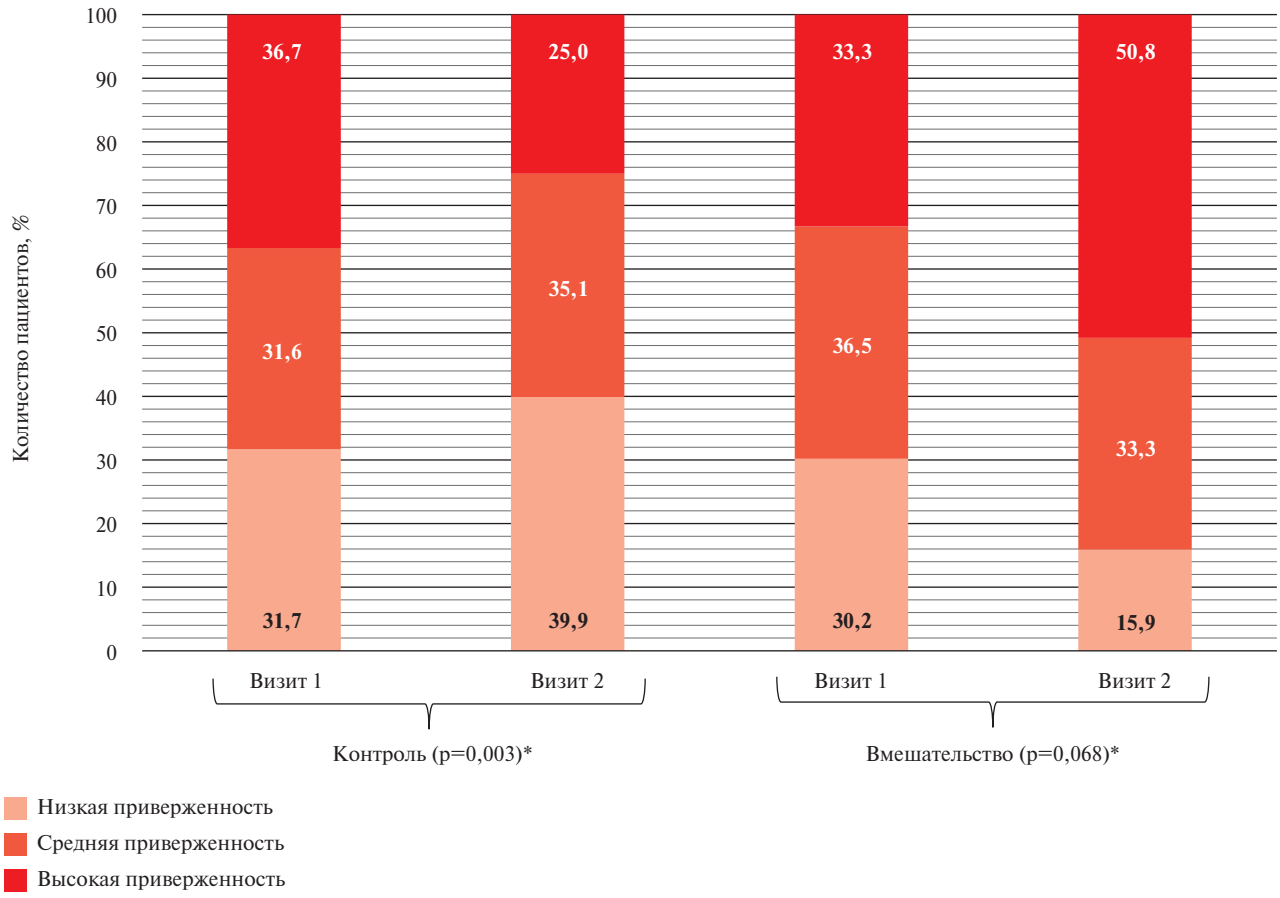


Рис. 1 Динамика приверженности фармакотерапии (шкала MMAS-8) в группах контроля и вмешательства.
Примечание: * — критерий Мак-Немара-Боукера.

в виде 13 шаблонных ситуаций из жизни больного, которые могут препятствовать формированию высокой приверженности [11]. Другими словами, общий балл характеризовал степень уверенности пациента, что в случае возникновения определенных ситуаций (например, развитие побочных эффектов, необходимость принимать лекарства несколько раз в день, высокая занятость на работе и др.), его приверженность не изменится в сторону уменьшения. Кроме того, анализ ответов на отдельные вопросы шкалы SEAMS позволяет определить распространенность отдельных барьеров при приеме лекарства среди пациентов.

Для контроля приверженности амбулаторных больных стабильной ИБС рекомендованной фармакотерапии было применено многокомпонентное вмешательство — программа “Фармацевтическая опека”, состоявшая из следующих процедур: индивидуальная консультация пациента провизором (фармацевтическое консультирование), выдача информационных материалов (“Брошюра пациента”), недельного органайзера для лекарств, и далее — еженедельные SMS-напоминания в течение периода исследования (12 мес.) о необходимости принимать назначенные препараты.

Фармацевтическое консультирование было направлено на информирование пациента относительно препаратов, назначенных врачом-кардиологом по поводу имеющегося у него заболевания, и базировалось на соответствующих рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [12]. Основные разделы устной беседы включали: краткую информацию о действующем эффекте препаратов (почему нужно применять лекарство, какие симптомы заболевания исчезнут или не будут развиваться, когда начнет проявляться действие, что произойдет при неправильном приеме или пропуске очередной дозы); о возможном побочном действии препаратов (наиболее частые побочные эффекты, как их распознать, продолжительность, серьезность, тактика пациента в случае возникновения); о надлежащем приеме препаратов (с учетом их лекарственных форм).

Устное консультирование подкреплялось письменными информационными материалами, направленными на ознакомление пациента с понятием “ИБС”, основными причинами развития заболевания, факторами, которые могут повлиять на качество жизни и прогноз, основными целями медикаментозного лечения. “Брошюра пациента” в доступной форме предоставляла информацию о приверженности фармакотерапии, важности точного соблюдения назначенного режима дозирования и основных детерминантах применения ЛП (“10 правил приема лекарств”).

Статистическую обработку данных осуществляли на платформе языка программирования R версии 4.0.3. Количественные параметры описывались медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1-Q3). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность различий между группами проверялась с использованием стандартных статистических критериев. При сравнении групп контроля и вмешательства для количественных данных использовался

Таблица 2

Количество пациентов, у которых сохранилась исходная степень приверженности фармакотерапии в течение 12-мес. периода наблюдения

Исходная степень приверженности (MMAS-8)	Группа вмешательства	Группа контроля
Высокая, n (%)	21 (100,0)	15 (68,1)
Средняя, n (%)	14 (60,8)	14 (73,7)
Низкая, n (%)	8 (42,0)	15 (78,9)

Примечание: MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale.

Таблица 3

Значения АД и ХС ЛНП в группах контроля и вмешательства на визитах 1 и 2

Параметр	Группа контроля		Группа вмешательства	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
САД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	120,0 (130,0-140,0)	120,0 (127,5-136,2)	130,0 (130,0-140,0)	115,0 (130,0-140,0)*
ДАД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	70,0 (80,0-81,2)	70,0 (80,0-80,0)	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-80,0)
ХС ЛНП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,64 (1,95-2,34)	1,36 (1,72-2,68)	1,70 (2,02-2,33)	1,52 (2,07-2,29)

Примечание: Me — медиана, (Q1-Q3) — интерквартильный размах, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, * — p=0,049 по сравнению с визитом 1 (критерий Вилкоксона).

U-критерий Манна-Уитни, для качественных — χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, рассчитывался относительный риск неблагоприятных исходов. Для оценки динамики за период наблюдения отдельных показателей внутри каждой из групп для количественных данных использовался критерий Вилкоксона, для качественных — критерий Мак-Немара. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — p<0,05.

Результаты

Согласно установленным критериям отбора, в исследование было включено 126 больных стабильной ИБС, рандомизированных в группы вмешательства (n=63) и контроля (n=63). Три участника из контрольной группы отозвали свое информированное согласие сразу после рандомизации. Группы пациентов были сопоставимы по данным демографии, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности на визите 1 (таблица 1).

В первую очередь, была проанализирована динамика приверженности фармакотерапии, измеренная по шкале MMAS-8. В результате повторной оценки на визите 2 (спустя 12 мес.), было установлено, что медиана балла MMAS-8 в группе вмешательства увеличилась до 8 баллов (p<0,001; критерий Вилкоксона), а в контрольной группе статистически значимо не изменилась (p=0,123; критерий Вилкоксона). Сравнение изменений исходных значений балла MMAS-8 за период наблюдения в группах вмешательства и контроля выявило статистически значимые различия (p<0,001; критерий Манна-Уитни): средние показатели, соответственно, составили +0,60 vs -0,25 балла.

В ходе оценки динамики степени приверженности фармакотерапии было установлено, что в результате применения многокомпонентного вмешательства в соответствующей группе пациентов произошли статистически значимые изменения (рисунок 1). В частности, наблюдался рост доли пациентов с высокой степенью приверженности (p=0,003; критерий Мак-Немара) и снижение — с низкой. Более того, на визите 2 доли высоко приверженных пациентов статистически значимо различались между сравниваемыми группами: 25,0 vs 50,8% в группе контроля и вмешательства, соответственно (p=0,003; критерий χ^2 Пирсона). В контрольной группе изменения в распределении пациентов по степени приверженности были на уровне тенденции (рисунок 1) и наиболее выраженно характеризовались снижением доли высоко приверженных больных (p=0,023; критерий Мак-Немара).

Кроме того, было выявлено, что абсолютно все пациенты группы вмешательства с исходно высокой степенью приверженности сохранили ее оптимальные значения в течение периода наблюдения, чего не наблюдалось среди больных, не включенных в программу фармацевтической опеки (таблица 2).

Следующим шагом стал анализ динамики приверженности по результатам шкалы SEAMS. На визите 2 были зафиксированы значимые изменения в оценке устойчивости пациентов к барьерам, способным снижать приверженность фармакотерапии. В группе вмешательства статистически значимо возросла медиана балла SEAMS (Me (Q1-Q3): с 35,0 (33,5-37,0) до 36,0 (34,0-39,0) (p=0,017; критерий Вилкоксона), а в группе контроля — снизилась с 35,0 (33,8-37,2) до 34,5 (29,0-37,0) (p=0,003; критерий Вилкоксона). Сравнение изменений исходных значений балла SEAMS за период наблюдения в группах вмешательства и контроля выявило статистически значимые различия (p=0,001; критерий Манна-Уитни): средние значения составили соответственно +0,68 vs -2,32 балла.

Более того, на визите 2 в группе вмешательства установлен рост доли пациентов, выражавших максимальную степень уверенности (набрали 39 баллов) в способности преодолевать возможные барьеры, препятствующие соблюдению назначенного режима приема ЛП, по сравнению с визитом 1 — 36,5 vs 22,2% (p=0,016; критерий Мак-Немара). В группе контроля подобная динамика отсутствовала — 16,7 vs 18,3% (p=1; критерий Мак-Немара). Описанные показатели визита 2 статистически значимо различались между изучаемыми группами (p=0,023; критерий χ^2 Пирсона).

Анализ ответов пациентов на отдельные вопросы шкалы SEAMS на визите 1 позволил получить сопоставимые данные по распространенности барьеров к приверженности в обеих группах и выявил наиболее значимые из них: “развитие побочных эффектов”, “кратность приема >1-го раза/сут.”, “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП”. На визите 2 было выявлено 2-кратное уменьшение числа пациентов группы вмешательства (14 (22,2%) vs 7 (11,1%); p=0,023; критерий Мак-Немара), для которых барьер “развитие побочных эффектов” являлся потенциальной причиной несоблюдения рекомендаций врача. В группе контроля данный показатель практически не изменился — 13 (21,7%) vs 14 (23,4%) (p=1; критерий Мак-Немара). Количество участников, подверженных таким барьерам, как “кратность приема >1-го раза/сут.” и “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП” существенно увеличилась в группе контроля — с 4 (6,7%) до 14 (23,3%) (p=0,009; критерий Мак-Немара) и с 5 (8,3%) до 15 (25,0%) (p=0,004; критерий Мак-Немара), соответственно, в то время как среди пациентов, включенных в программу фармацевтической опеки, осталось практически на исходном уровне — 6 (9,6%) vs 7 (11,1%) (p=1; критерий Мак-Немара) и 4 (6,4%) vs 5 (8,0%) (p=1; критерий Мак-Немара), соответственно.

В качестве заключительного этапа работы в изучаемых группах больных стабильной ИБС была проанализирована динамика ряда параметров, отражающих эффективность фармакологической коррекции ключевых факторов риска ССО. При исходной сопоставимости групп вмешательства и контроля на визите 1 (таблица 1), данные визита 2 продемонстрировали положительную динамику показателей систолического АД (САД) у пациентов, включенных в программу фармацевтической опеки (таблица 3). При этом в отношении ключевого параметра липидного спектра ХС ЛНП изменений зафиксировать не удалось ни в одной из групп.

Анализ рисков экстренной госпитализации по поводу основного заболевания за период наблюдения показал более низкие значения у пациентов, находившихся под фармацевтической опекой, по сравнению с участниками, наблюдавшимися в условиях рутинной практики (соответственно 5 vs 17%; относительный риск 0,28; 95% доверительный интервал: 0,08-0,99 (p=0,041).

Обсуждение

В настоящее время проблемы приверженности фармакотерапии, особенно в условиях отечественной амбулаторной практики ведения больных стабильной ИБС, стоят достаточно остро [13, 14]. Решение данных проблем во многом заключается в проведении исследований, направленных на изучение как факторов, оказывающих влияние на способность пациентов следовать назначенному режим приема ЛП, так и подходов, которые можно применять в рутинной лечебной работе для формирования оптимальной приверженности терапии.

Известно, что золотого стандарта в оценке приверженности больных назначенной фармакотерапии нет, но при этом доступны различные подходы, обладающие своими преимуществами и недостатками. Наиболее универсальным способом оценки приверженности фармакотерапии как в условиях исследовательской, так и реальной клинической практики, является применение различных опросников (шкал) для пациента [15]. Данный метод незатратен, прост в реализации, а объем и тип получаемой информации зачастую ограничены только дизайном опросника. Безусловно, способность больного понимать вопросы и его готовность раскрывать информацию оказывают влияние на точность и достоверность ответов, но анализ гетерогенности результатов оценки приверженности в зависимости от применяемого подхода показал отсутствие статистически значимой разницы при использовании опросников в сравнении с другими методами [7].

В настоящем исследовании в качестве инструмента измерения приверженности фармакотерапии в силу своих преимуществ и был реализован подход, основанный на применении опросников, а именно — шкал MMAS и SEAMS, направленных на оценку степени соблюдения режима приема ЛП и выявления барьеров, способных препятствовать оптимальной приверженности.

Не вызывает сомнений, что в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики специалисты первичного звена должны уделять постоянное и пристальное внимание проблеме приверженности больных стабильной ИБС с выявлением факторов, оказывающих на нее влияние. Проведенное исследование продемонстрировало существенную отрицательную динамику этого явления. На старте исследования в среднем лишь ~35% всех его участников имели высокий уровень приверженности фармакотерапии, который существенно снизился за год наблюдения в контрольной группе. Драматичной можно назвать ситуацию, когда только за 12-мес. период изначально высоко привер-

женные пациенты группы контроля в своем большинстве пополнили ряды низко приверженных фармакотерапии больных стабильной ИБС.

Наиболее часто на первом визите в качестве барьеров на пути следования назначенному лечению пациенты называли “развитие побочных эффектов”, “кратность приема >1-го раза/сут.”, “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП”. Доля больных, не подвергшихся вмешательству и не желающих лечиться из-за опасений по поводу возможного развития побочных эффектов, в течение года осталась практически неизменной. Доля же пациентов, не готовых принимать лекарства >1-го раза/сут., либо нескольких ЛП в день в этой группе за год существенно увеличилась.

Формирование и изменение приверженности пациентов фармакотерапии — это структурно сложное явление из-за наличия ряда независимых факторов, оказывающих на него влияние [16]. Результаты предыдущего нашего исследования также подтвердили данный факт в отношении амбулаторных больных ИБС [14]. Отсутствие лишь одной четкой и явной причины неприверженности закономерно привело к осознанию необходимости применения комплексных подходов для ее коррекции. В качестве оптимальной комбинации было решено объединить подходы 4-х разных стратегий — обучение, консультирование, использование вспомогательных медицинских средств и напоминание в формате текстовых сообщений. По данным уже опубликованных работ данные стратегии успели зарекомендовать себя в зарубежной практике как достаточно эффективные решения проблемы низкой приверженности лечению [17-19].

Таким образом, выбор вмешательства, основанного именно на комбинации подходов, был обусловлен намерением воздействовать на пациентов с различным характером неприверженности. SMS-напоминания о приеме ЛП и органайзер для лекарств (“pillbox”) были направлены на профилактику случаев непреднамеренного отклонения от режима приема ЛП, а очное фармацевтическое консультирование по поводу назначенной фармакотерапии и обучение больного (информирование, инструктирование) с целью повышения уровня знаний о собственном заболевании и правилах приема ЛП, дополненное “брошюрой пациента”, наоборот, имели целью воздействовать на осознанное отсутствие желания принимать назначенную терапию.

Положительное влияние консультаций провизора в качестве вмешательства, направленного на повышение приверженности пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было показано в исследовании Casper EA, et al. [20]. Так, удалось выявить увеличение доли высоко приверженных пациентов в группе вмешательства до 50% (согласно MMAS-8), что сопоставимо с результатами настоящего исследования. Применение программы “Фармацевтическая опека” способствовало увеличению доли больных стабильной ИБС с оптимальной степенью приверженности (согласно MMAS-8) до 51%. В другом исследовании Santo K, et al. успешно применили среди пациентов с ИБС стратегию повышения приверженности, построенную на использовании мобильных приложений, напоминавших о необходимости приема ЛП [21]. В результате удалось повысить средний балл по шкале MMAS-8 с 6,8 до 7,1, а также долю высоко приверженных больных на 9,2%, что уступает выявленной положительной динамике в группе вмешательства настоящего исследования (+0,6 балла и +17,5%, соответственно). При этом полученный эффект был несколько меньше, чем в исследовании “UMPIRE” (прирост 21%), где использовалась стратегия назначения ЛП в виде фиксированных комбинаций [22].

Положительное влияние предложенного комплексного вмешательства на поведение пациентов в отношении приема ЛП также подтверждалось динамикой приверженности согласно оценке по шкале SEAMS, что выражалось в повышении как общей оценки устойчивости, так и по отношению к отдельным барьерам. В частности, информирование пациентов в доступной форме о возможном побочном действии лекарств, методах их выявления и тактике поведения в случае их развития позволило вдвое снизить количество пациентов, совершенно неуверенных в том, что они будут следовать рекомендациям врача в отношении лекарственной терапии, которая может сопровождаться развитием побочных эффектов. Положительный эффект от “вовлечения пациента в лечение” был продемонстрирован и в зарубежных работах [23].

Барьеры “кратность приема >1-го раза/сут.” и “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП” оказались более “ригидными” в группе вмешательства, т.к. остались практически на исходном уровне. Это послужило поводом задуматься о необходимости более “таргетного” подхода для коррекции этих опасений во время фармацевтического консультирования пациентов. Полученные данные с новых позиций косвенно подтвердили проблему полипрагмазии и неготовность больных принимать большое количество таблеток [24].

Улучшение приверженности фармакотерапии среди больных ИБС в результате применения комплексного вмешательства дает основания ожидать и определенной положительной динамики ряда суррогатных параметров, отражающих эффективность коррекции значимых факторов риска ССО. В исследовании SPREAD (Secondary Prevention of CoRonary Events After Discharge) параллельно с улучшением приверженности в группе вмешательства было продемонстрировано снижение САД — 124,4 vs 128,0 мм рт.ст. (p=0,002) [25].

Аналогичные показатели в группе пациентов, включенных в программу "Фармацевтическая опека", были на уровне — 129,8 мм рт.ст. на визите 2 vs 134,2 мм рт.ст. на визите 1 (p=0,049).

В исследовании UMPIRE (Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events) параллельно с улучшением приверженности в группе вмешательства было зафиксировано снижение САД (-2,6 мм рт.ст.) и уровня ХС ЛНП (-4,2 мг/дл) [22]. Результаты настоящего исследования показали бóльшую положительную динамику по САД (-4,7 мм рт.ст.), но при этом отсутствие достоверных изменений уровня ХС ЛНП при сопоставимости групп контроля и вмешательства по интенсивности назначенной гиполипидемической терапии (таблица 1). Однако следует отметить, что подобные результаты согласовываются с данными ряда зарубежных работ [26, 27]. Далеко не всегда исследователям удается зафиксировать положительное влияние используемого вмешательства на суррогатные показатели, отражающие результативность проводимой фармакотерапии. Отчасти это может быть связано с известным феноменом — "социальная желательность" [28]. Участники исследования могли отвечать на вопросы шкалы приверженности предвзято, в соответствии с тем, что, по их мнению, исследователь хочет услышать. Еще одним возможным объяснением такой ситуации может быть то, что в подобных настоящему исследованиях пациенты контрольной группы в некоторой степени "реагируют" на сам факт участия и, соответственно, прохождения тех или иных опросов, посвященных оценке их приверженности, что побуждает часть из них к некоторым изменениям в поведении по отношению к приему лекарств.

Завершая обсуждение полученных в ходе настоящего исследования результатов, следует отметить, что Wu Q, et al. [29] в своей работе наряду с улучшением приверженности показали значительное снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий среди больных ИБС, подвергнутых вмешательству (специальная программа обучения и консультирования), по сравнению с контрольной группой (8,0 vs 21,3%; p<0,05), что в целом согласуется с полученными нами результатами относительно рисков экстренной госпитализации (5 vs 17%).

Среди возможных ограничений проведенного исследования можно отметить тот факт, что многокомпонентное вмешательство применялось на уровне только одного медицинского учреждения. Для подтверждения полученных в настоящей работе результатов представляется целесообразным проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов, более длительным периодом наблюдения и применением дополнительных методов оценки приверженности.

Заключение

Применение в течение 12 мес. программы "Фармацевтическая опека" среди амбулаторных больных стабильной ИБС позволило не только повысить уровень приверженности фармакотерапии в изучаемой выборке пациентов, но и обеспечить сохранение ее изначально оптимальных значений. Кроме того, комплексное вмешательство способствовало формированию большей уверенности пациентов в способности преодолевать возможные причины отклонения от рекомендованного режима лекарственной терапии. Наряду с улучшением приверженности фармакотерапии в группе больных стабильной ИБС, находившихся под фармацевтической опекой, отмечалось достоверное снижение уровня САД и риска экстренной госпитализации по поводу основного заболевания, в отличие от контрольной группы.

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

Литература/References

1. Khatib R, Marshall K, Silcock J, et al. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. Open Heart. 2019;6(2):e000997. doi:10.1136/openhrt-2018-000997.
2. Mathews R, Wang W, Kaltenbach LA, et al. Hospital Variation in Adherence Rates to Secondary Prevention Medications and the Implications on Quality. Circulation. 2018;137(20):2128-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029160.
3. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. Clin Ther. 2019;41(1):107-17. doi:10.1016/j.clinthera.2018.11.012.
4. Loukianov MM, Kozminsky AN, Martsevich SYu, et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, β-blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(2):207-12. (In Russ.) Лукьянов М. М., Козминский А. Н., Марцевич С. Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):207-12. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212.
5. Indukaeva EV, Makarov SA, Gruzdeva OV, et al. Life quality, psychological state, treatment and prevention adherence evaluation in local polyclinic patients. Cardiovascular Therapy

and Prevention. 2017;16(4):50-5. (In Russ.) Индукаева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В. и др. Оценка качества жизни, психологического статуса, приверженности лечению и профилактике у пациентов территориальной поликлиники. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):50-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
6. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. Arch Public Health. 2019;77:43. doi:10.1186/s13690-019-0366-9.
7. Santo K, Kirkendall S, Laba T-L, et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(10):1065-76. doi:10.1177/2047487316638501.
8. Tarkova AR, Anisimova VD, Grazhdankin IO, et al. Multi-center randomized trial on the impact of "CONFIDENCE" communication program aimed at evaluating therapy adherence of patients with registered myocardial infarction who underwent successful revascularization by stenting or thrombolysis after discharge. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2017;21(1):31-6. (In Russ.) Таркова А. Р., Анисимова В. Д., Гражданкин И. О. и др. Многоцентровое рандомизированное исследование по влиянию программы коммуникаций "Доверие" на приверженность терапии пациентов с зарегистрированным инфарктом миокарда, перенесших успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболизиса после выписки. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):31-6. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-31-36.
9. 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. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
11. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. J Nurs Meas. 2007;15(3):203-19. doi:10.1891/106137407783095757.
12. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Guide to good prescribing: a practical manual. 1994 г. https://apps.who.int/iris/handle/10665/59001.
13. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
14. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. Res Results Pharmacol. 2020;6(2):97-103. doi:10.3897/rrpharmacology.6.54130.
15. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
16. Piña IL, Di Palo KE, Brown MT, et al. Medication adherence: Importance, issues and policy: A policy statement from the American Heart Association. Prog Cardiovasc Dis. 2021;64:111-20. doi:10.1016/j.pcad.2020.08.003.
17. Ampofo AG, Khan E, Ibitoye MB. Understanding the role of educational interventions on medication adherence in hypertension: A systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2020;49(5):537-47. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.039.
18. Zhao YY, Dang FP, Zhai TT, et al. The effect of text message reminders on medication adherence among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(52):e18353. doi:10.1097/MD.0000000000018353.
19. Zullig LL, Blalock DV, Dougherty S, et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1225-30. doi:10.2147/PPA.S165404.
20. Casper EA, El Wakeel LM, Saleh MA, et al. Management of pharmacotherapy-related problems in acute coronary syndrome: Role of clinical pharmacist in cardiac rehabilitation unit. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;125(1):44-53. doi:10.1111/bcpt.13210.
21. Santo K, Singleton A, Rogers K, et al. Medication reminder applications to improve adherence in coronary heart disease: a randomised clinical trial. Heart. 2019;105:323-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-313479.
22. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(9):918-29. doi:10.1001/jama.2013.277064.
23. Ju A, Hanson CS, Banks E, et al. Patient beliefs and attitudes to taking statins: systematic review of qualitative studies. Br J Gen Pract. 2018;68(671):e408-19. doi:10.3399/bjgp18X696365.
24. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. BMJ. 2021;374:n1493. doi:10.1136/bmj.n1493.
25. Xavier D, Gupta R, Kamath D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):244-53. doi:10.1016/S2213-8587(15)00480-5.
26. Zafeiropoulos S, Farmakis I, Kartas A, et al. Reinforcing adherence to lipid-lowering therapy after an acute coronary syndrome: A pragmatic randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2021;323:37-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.013.
27. Barankay I, Reese PP, Putt ME, et al. Effect of Patient Financial Incentives on Statin Adherence and Lipid Control: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2019429. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19429.
28. Poudel N, Kavookjian J, Scalese MJ. Motivational Interviewing as a Strategy to Impact Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review. Patient. 2020;13(1):43-55. doi:10.1007/s40271-019-00387-6.
29. Wu Q, Zhang D, Zhao Q, et al. Effects of transitional health management on adherence and prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction in percutaneous coronary intervention: A cluster randomized controlled trial. PLOS ONE. 2019;14(5):e0217535. doi:10.1371/journal.pone.0217535.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3135.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3135
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири

Гоголашвили Н. Г.[1,2], Яскевич Р. А.[1,2]

[1]НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН. Красноярск; [2]ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора Ф. В. Войно-Ясенецкого" Минздрава России. Красноярск, Россия

Цель. Изучение частоты приема гиполипидемических препаратов и достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), проживающих в г. Красноярске.
Материал и методы. В исследование были включены все пациенты с диагнозом ИБС, госпитализированные в кардиологическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, в 2018-2019гг. В анализ вошли данные 1671 пациента, 770 мужчин и 901 женщина. При госпитализации проводили углубленный опрос пациентов на предмет назначения и приема гиполипидемических препаратов. Всем пациентам при поступлении определялись показатели липидного спектра.
Результаты. Гиполипидемическую терапию на момент поступления получали только 51,4% пациентов. Большинство получали монотерапию статинами (99,2%). Только 0,8% пациентов получали комбинированную терапию (статин+эзетимиб). Наиболее часто назначаемым статином в исследовании был аторвастатин — 74,6% от всех назначений. Розувастатин получали 17,1% пациентов. В большинстве случаев дозы аторвастатина и розувастатина соответствовали режиму средней интенсивности терапии статинами. Часто назначаемой дозой аторвастатина была доза 20 мг/сут. — 54,4%, розувастатина — 10 мг/сут. — 68,7%. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 9,0%, целевого уровня <1,4 ммоль/л только 6,5% пациентов. Чаще целевых уровней ХС ЛНП достигали пациенты, получавшие статины высокой интенсивности (СВИ). Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 37,5%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 23,9%, целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л — 20,7% пациентов, получавших СВИ.
Заключение. У пациентов с ИБС, проживающих в Красноярске, наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин, но только 32% пациентов получали СВИ. Крайне редко использовалась комбинированная гиполипидемическая терапия. Среди обследованных современный целевой уровень ХС ЛНП для больных ИБС (<1,4 ммоль/л) был достигнут только у 6,5% пациентов. В группе пациентов, получавших статины в режиме высокой интенсивности, частота достижения данного целевого уровня составила 20,7%, что указывает на необходимость строгого соблюдения действующих клинических рекомендаций.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, статины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/11-2021
Рецензия получена 23/11-2021
Принята к публикации 26/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3135. doi:10.15829/1728-8800-2021-3135

Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia

Gogolashvili N. G.[1,2], Yaskevich R. A.[1,2]

[1]Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Krasnoyarsk; [2]V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk, Russia

Aim. To study the prescription rate of lipid-lowering therapy and achieving the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values in outpatients with coronary artery disease (CAD) living in Krasnoyarsk.
Material and methods. The study included all patients with CAD hospitalized in the cardiology department of the clinic of the Research Institute of Medical Problems of the North (Krasnoyarsk) in 2018-2019. The analysis included data from 1671 patients (men, 770; women, 901). During hospitalization, an in-depth survey of patients was carried out on the subject of prescribing and taking lipid-lowering drugs. On admission, lipid profile was assessed in all patients.
Results. At the time of admission, only 51,4% of patients received lipid-lowering therapy. The majority received statin monotherapy (99,2%).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: gng1963@mail.ru
Тел.: +7 (902) 941-29-93

[Гоголашвили Н. Г.* — д.м.н., г.н.с., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5328-0910, Яскевич Р. А. — к.м.н., доцент, в.н.с., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, ORCID: 0000-0003-4033-3697].

Only 0,8% of patients received combination therapy (statin+ezetimibe). The most frequently prescribed statin in the study was atorvastatin — 74,6%. Rosuvastatin was received by 17,1% of patients. In most cases, the doses of atorvastatin and rosuvastatin corresponded to the moderate-intensity statin therapy regimen. The frequently prescribed dose of atorvastatin was 20 mg/day — 54,4%, rosuvastatin — 10 mg/day — 68,7%. The target level of LDL-C <1,8 mmol/L was reached by 16,3%, <1,5 mmol/L — by 9,0%, <1,4 mmol/L — only 6,5% of patients. Most often, the target LDL-C levels were achieved by patients receiving high-intensity statin (HIS) therapy. The target level of LDL-C <1,8 mmol/L was reached by 37,5%, <1,5 mmol/L — 23,9%, LDL cholesterol <1,4 mmol/L — 20,7% of patients, receiving HIS.

Conclusion. In patients with CAD living in Krasnoyarsk, the most commonly prescribed statins were atorvastatin and rosuvastatin, but only 32% of patients received HIS. Combination lipid-lowering therapy has been used extremely rarely. Among the surveyed patients, the current target level of LDL-C for patients with CAD (<1,4 mmol/L) was achieved only in 6,5% of patients. In the group of patients receiving high-intensity statin therapy, this target level was achieved in 20,7% of patients, which indicates the need for strict adherence to current clinical guidelines.

Keywords: coronary artery disease, hyperlipidemia, statins.

Relationships and Activities: none.

Gogolashvili N. G.* ORCID: 0000-0002-5328-0910, Yaskevich R. A. ORCID: 0000-0003-4033-3697.

*Corresponding author: gng1963@mail.ru

Received: 12/11-2021
Revision Received: 23/11-2021
Accepted: 26/11-2021

For citation: Gogolashvili N. G., Yaskevich R. A. Effectiveness of lipid-lowering therapy in outpatients with coronary artery disease living in a large industrial center of Eastern Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3135. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3135

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БСК — болезни системы кровообращения, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, СВИ — статины высокой интенсивности, СД — сахарный диабет, СУИ — статины умеренной интенсивности, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, АРГО — Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в услОвиях амбулаторной практики, АЙСБЕРГ — диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемиеЙ в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза.

В последние годы в Российской Федерации (РФ) отмечалось последовательное снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Однако в сравнении с другими развитыми странами смертность от БСК сохраняется на высоком уровне, составив в 2018г по данным Росстата 583,1 случая на 100 тыс. населения [1]. В структуре смертности от БСК ведущее место занимает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) — 308,7 случаев на 100 тыс. населения [1]. Одним из ключевых факторов риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) являются нарушения липидного обмена [2], эффективное лечение которых снижает риски неблагоприятных кардиоваскулярных событий [3-5]. Эффективная коррекция нарушений липидного обмена крайне актуальна для России. В целом ряде отечественных исследований была показана высокая распространенность этих нарушений у жителей различных регионов [6-8]. Так, по данным исследования АРГО (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в услОвиях амбулаторной практики) I, в ходе которого обследовались жители 7 федеральных округов РФ, гиперхолестеринемия (ГХС) была выявлена у 80,3% обследованных. Средний уровень общего холестерина (ХС) был существенно выше целевого (5,0 ммоль/л) и колебался в различных регионах от 5,82 до 6,10 ммоль/л [6]. По данным другого крупного исследования — АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемиеЙ в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза), в которое включались пациенты из 8 федеральных округов РФ, ГХС (уровень общего ХС >5,0 ммоль/л) была выявлена у 84%, а тяжелая ГХС (уровень общего ХС >8,0 ммоль/л) у 5,6% обследованных [7]. По данным Концевой А. В. и др. (2018) [8] совокупный экономический ущерб от ГХС в РФ составляет не менее 1,29 трлн руб. в год.

В лечении дислипидемий (ДЛП) наиболее часто используемым классом препаратов являются статины, показавшие свою эффективность в различных группах пациентов как в монотерапии [3-5], так и в комбинации с другими классами препаратов [5].

Однако частота приема статинов у пациентов с АССЗ и с высоким/очень высоким риском развития АССЗ оставляет желать лучшего. Проведенный анализ гиполипидемической терапии (ГЛТ) в отдельных европейских странах у таких пациентов показал большие различия в назначении статинов. В Германии статины получали 36,6% [9], во Франции — 47,5% [10], в Нидерландах — 67% пациентов высокого/очень высокого риска [11]. Достижение целевых значений ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с АССЗ в данных исследованиях (<1,8 ммоль/л) также существенно различалось. В Германии целевых цифр достигли 8,6% [9], во Франции — 13,9% [10], в Нидерландах — 17% пациентов [11].

Данные о частоте назначения ГЛТ (в первую очередь статинов), а также о достижении целевых значений ХС ЛНП в РФ достаточно противоречивы, что обусловлено как различиями характеристик обследуемых групп пациентов, так и различиями целевых уровней ХС ЛНП на момент проведения конкретного исследования. В Московское исследование по статинам (выполнено в 2004-2005гг) было включено 1152 пациента с ИБС и ДЛП. Статины принимали только 30,1% пациентов, целевого уровня ХС

ЛНП (<2,5 ммоль/л) достигли только 13,4% [12]. В то же время, в российской части международной программы CEPHEUS (Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia) ГЛТ получали 99,3% пациентов. В группе пациентов с АССЗ достижение целевых значений ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) составило 38,2% [13]. В исследовании DYSIS-RUSSIA (Dyslipidemia International Study) все пациенты получали статины, при этом в подгруппе пациентов с АССЗ достижение целевых значений ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) составило 12,2% [14]. Необходимо отметить прогрессивные тенденции в отношении ГЛТ в РФ, заключающиеся в увеличении количества пациентов, принимающих гиполипидемические препараты. По данным Сметнева С.А. и др. (2016), в период 2011-2015гг доля пациентов, принимающих статины на амбулаторном этапе, существенно возросла, особенно у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском: с 28 до 68,5%. В то же время достижение целевых уровней ХС ЛНП у этих пациентов (<1,8 ммоль/л) оставалось крайне невысоким — 7,1% [15].

Противоречивые данные представленных исследований и существенные различия в организации медицинской помощи в отдельных регионах РФ определяют актуальность дальнейшего изучения эффективности ГЛТ, в первую очередь, у пациентов с АССЗ.

Цель исследования — изучение частоты приема гиполипидемических препаратов и достижения целевых значений ХС ЛНП на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС, проживающих в городе Красноярске — крупном промышленном центре Восточной Сибири.

Материал и методы

В исследование были включены все пациенты с диагнозом ИБС, госпитализированные в кардиологическое отделение клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск в 2018-2019гг. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В анализ вошли данные 1671 пациента, 770 мужчин и 901 женщины. У всех пациентов имела место ИБС. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов (n=1671)

Показатель	Значение
Возраст, лет	67,0 [59,0; 74,0]
Женщины, %	53,9
АГ, %	97,3
ИМ в анамнезе, %	42,8
КШ/ЧКВ в анамнезе, %	39,7
ИМ в анамнезе + КШ/ЧКВ, %	28,5
КШ/ЧКВ в анамнезе без ИМ, %	11,3
СД, %	22,7
Инсульт, %	11,7

Примечание: данные представлены в виде Me [Q_1; Q_3] если не указано иное. АГ — артериальная гипертензия, КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

При госпитализации проводился углубленный опрос пациента на предмет назначения и приема гиполипидемических препаратов. Всем пациентам при поступлении определялись показатели липидного спектра, включавшего уровни общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), ХС ЛНП. Определение осуществлялось на автоанализаторе Tokyo Boeki Medisys Sapphire 400 — 36 с использованием диагностических наборов фирмы-производителя. Стандартизацию и контроль качества анализа осуществляли в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Поскольку в анализ включались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение в 2018-2019гг, то исходно оценивалась частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г [16] и частота достижения уровня ХС ЛНП <1,5 ммоль/л согласно Российским рекомендациям 2017г [17]. Однако в 2019г была опубликована очередная версия рекомендаций Европейского Кардиологического общества, в которой были представлены новые целевые значения ХС ЛНП. В частности, для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП составил <1,4 ммоль/л [18]. В связи с этим был проведен анализ частоты достижения данного уровня целевых значений ХС ЛНП.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. При несоответствии характера распределения признака закону нормального распределения обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов статистического анализа: критерия Манна-Уитни (для независимых групп). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q_1; Q_3]. Оценка сравнения качественных показателей проводилась с использованием критерия χ^2 (chi-squrae) Пирсона. Отношение шансов (ОШ) — отношение шансов события в одной группе (в группе с ФР, т.е. A+B) к шансам этого же события в другой группе (без ФР, т.е. C+D): ОШ=(A/B)/(C/D). Кроме того, рассчитывались значения доверительных интервалов (ДИ) для ОШ. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали при 95% уровне значимости ($p \leqslant 0,05$).

Результаты

Данные о параметрах липидного спектра в общей группе пациентов представлены в таблице 2.

В обследованной группе у мужчин в сравнении с женщинами, отмечались достоверно более низкие значения общего ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП. Статистически значимых различий в уровне ТГ не отмечалось.

ГЛТ на момент поступления получали 860 (51,4%) из 1671 пациентов: 55,5% мужчин и 48,1%

Юперио

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ*
ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ЮПЕРИО — ДОБАВЬТЕ СИЛУ НУП К БЛОКАДЕ РААС
ЧЕМ РАНЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ
ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ[1-5]

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. ЮПЕРИО. Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Фармакотерапевтическая группа**: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации. **Показания к применению**. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). Эссенциальная артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы. Сердечная недостаточность.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперио следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапию иАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). Применение препарата Юперио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека. Так как в состав препарата Юперио входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперио (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия**. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперио можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. *Пациенты особых категорий. Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м2) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»). *Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Юперио не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд–Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд–Пью) составляет 100 мг один раз в сутки. Препарат Юперио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). *Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет.* Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперио у детей и подростков нет. *Применение у пациентов старше 65 лет* . У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. • Наследственный ангионевротический отек. • Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд Пью), билиарный цирроз и холестаз. • Препарат Юперио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания**. • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперио не следует применять одновременно с иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперио возможно не раньше, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперио. • При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперио. При применении препарата Юперио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие**. **Сердечная недостаточность**. Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гиперкалиемия; часто – гипокалиемия. Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто – ортостатическое головокружение. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипотензия; часто – обморок, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушение функции почек; часто – почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность). Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость, астения. Эссенциальная артериальная гипертензия. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение. **Взаимодействие**. • Одновременное применение противопоказано: Противопоказано одновременное применение препарата Юперио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м2 и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперио. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА. • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперио со статинами, силденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

1. Januzzi J.L. et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12821; PROVE-HF: многоцентровое проспективное одногрупповое открытое исследование у пациентов с СНнФВ, продолжительностью наблюдения 52 недели; n = 794. **2.** Williams B. et al. Hypertension. 2017;69(3):411-420; мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=454. **3.** Schmieder R.E. et al. Eur Heart J. 2017;38:3308-3317: мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое с активным контролем исследование в параллельных группах, продолжительностью 52 недели; n=114. **4.** Dzau V., Braunwald E. Am Heart J. 1991,121(4 Pt 1):1244-63. **5.** Ambrosy A.P. et al. JACC. 2020; 76(9):1034-1048 Мультицентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование в параллельных группах с активным контролем у пациентов с СНнФВ, госпитализированных по причине ОДСН, продолжительностью 8 недель с последующим 4-х недельным открытым периодом, n=881. *Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией. 267381/UPE/ALL/0721/0

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

Таблица 2

Значения параметров липидного спектра в обследованной группе

Параметр	Всего	Мужчины	Женщины	p (различия по полу)
Общий ХС (ммоль/л)	4,8 [4,0; 5,7]	4,7 [3,9; 5,5]	5,0 [4,1; 6,0]	0,001
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2 [1,0; 1,5]	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,1; 1,6]	0,001
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,6 [2,0; 3,3]	2,5 [2,0; 3,2]	2,7 [2,1; 3,4]	0,003
ТГ (ммоль/л)	1,5 [1,1; 2,0]	1,4 [1,1; 2,0]	1,5 [1,1; 2,0]	0,771

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

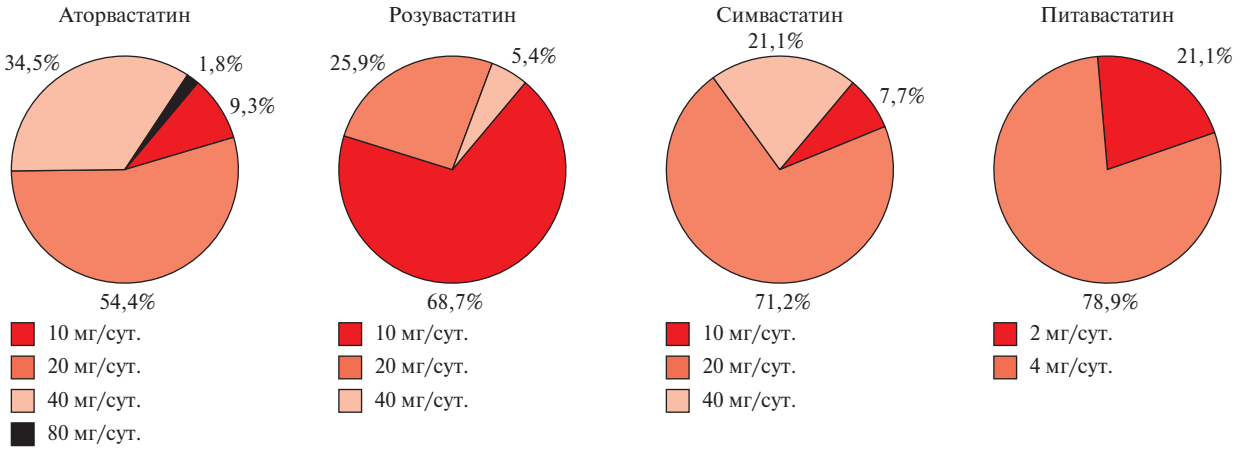


Рис. 1 Частота назначения различных доз отдельных статинов.

женщин (p<0,001). Подавляющее большинство обследованных получали монотерапию статинами: 853 (99,2%) пациента из 860. Только 7 (0,8%) из 860 пациентов получало комбинированную терапию (статин+эзетимиб).

На момент госпитализации ГЛТ не получало 811 (48,6%) пациентов. В ходе опроса 102 пациента (26,8% от общего числа пациентов, не получавших ГЛТ) сообщили, что гиполипидемические препараты им назначались, но они не выполняли назначений лечащего врача, 217 (26,8%) пациентов ответили, что гиполипидемические препараты им не назначались, 492 (60,6%) пациента не смогли ответить на данный вопрос.

Большинство пациентов получали аторвастатин (74,6% от всех пациентов, получавших ГЛТ). Розувастатин получали 17,1%, симвастатин 6,1%, питавастатин 2,2% пациентов. Частота назначения различных доз отдельных статинов представлена на рисунке 1.

Аторвастатин чаще всего (54,4%) назначался в дозе 20 мг/сут. В этой же дозе наиболее часто назначался симвастатин (71,2%). Розувастатин чаще всего (68,7%) назначался в дозе 10 мг/сут. Питавастатин назначался крайне редко, но, как правило, в максимальной дозе — 4 мг/сут. (78,9%).

Обращает на себя внимание низкая частота назначения статинов в режиме высокой интенсивности — аторвастатин 40/80 мг/сут. или розувастатин 10/20 мг/сут. [16-18], рекомендованного для пациентов с АССЗ. Только 36,6% пациентов, принимавших аторвастатин, получали его в дозах 40-80 мг/сут., максимальная доза аторвастатина (80 мг/сут.), была назначена только 1,8% пациентов. Дозы розувастатина 20-40 мг/сут. получали 31,3% пациентов, максимальную дозу (40 мг/сут.) получали только 5,4% пациентов от общего числа, получавших этот препарат. В целом, статины высокой интенсивности (СВИ) были назначены 32,5% пациентов, получавших ГЛТ. Остальные пациенты (67,5%) получали статины умеренной интенсивности (СУИ).

Были проанализированы параметры липидного спектра в группах пациентов, принимавших и не принимавших гиполипидемические препараты. Результаты анализа представлены в таблице 3.

У пациентов, получавших ГЛТ, в сравнении с пациентами без ГЛТ отмечались более низкие значения общего ХС: 4,3 [3,6; 5,1] и 5,4 [4,7; 6,3] (p=0,001), а также ХС ЛНП: 2,2 [1,7; 2,8] и 3,1 [2,5; 3,8] (p=0,001). В группе пациентов с ГЛТ отмечалось и более низкое значение ХС ЛВП: 1,2 [1,0; 1,5] vs 1,3 [1,1; 1,5] (p=0,018). Значимых различий в уровне ТГ не обнаружено. Аналогичные различия были выявлены и у мужчин, и у женщин (таблица 2).

Был проведен анализ приема статинов в отдельных группах пациентов, результаты которого представлены на рисунке 2.

Пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе достоверно чаще получали статины в сравнении с пациентами без ИМ в анамнезе: 57,5 vs 46,9% (ОШ 1,5; 95% ДИ: 1,26-1,29; p=0,001). Пациенты с ИМ и операциями реваскуляризации в анамнезе достоверно чаще принимали статины, чем пациенты

Таблица 3

Значения показателей липидного спектра в зависимости от приема ГЛТ

Группы		Общий ХС (ммоль/л)	ХС ЛВП (ммоль/л)	ХС ЛНП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
На ГЛТ	Мужчины	4,2 [3,5; 4,9	1,2 [1,0; 1,4]	2,2 [1,7; 2,8]	1,4 [1,1; 1,9]
	Женщины	4,3 [3,8; 5,2]	1,3 [1,1; 1,6]	2,2 [1,7; 2,9]	1,5 [1,1; 2,0]
	p	0,010	0,001	0,469	0,406
	Всего	4,3 [3,6; 5,1]	1,2 [1,0; 1,5]	2,2 [1,7; 2,8]	1,4 [1,1; 2,0]
Без ГЛТ	Мужчины	5,2 [4,6; 5,9]	1,1 [1,0; 1,3]	3,0 [2,5; 3,6]	1,5 [1,1; 2,0]
	Женщины	5,6 [4,8; 6,4]	1,4 [1,2; 1,6]	3,1 [2,5; 3,9]	1,5 [1,1; 1,9]
	p	0,001	0,001	0,041	0,551
	Всего	5,4 [4,7; 6,3]	1,3 [1,1; 1,5]	3,1 [2,5; 3,8]	1,5 [1,1; 2,0]
	p (между мужчинами)	0,001	0,232	0,001	0,153
	p (между женщинами)	0,001	0,001	0,001	0,953
	p (между группами)	0,001	0,018	0,001	0,292

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

с ИМ без операций реваскуляризации в анамнезе: 63,9 vs 45%, соответственно (ОШ 2,2; 95% ДИ: 1,58-3,0; p=0,001). У пациентов без ИМ и операциями реваскуляризации в анамнезе частота приема статинов составила 73%, у пациентов без ИМ и операций реваскуляризации в анамнезе только 41% (ОШ 4,0; 95% ДИ: 2,79-5,6; p=0,001). В целом, пациенты с операциями реваскуляризации значимо чаще принимали статины, в сравнении с пациентами без операций реваскуляризации в анамнезе: 66,4 vs 41,6%, соответственно (ОШ 2,8; 95% ДИ: 2,26-3,4; p<0,001). Значимо не увеличивал вероятность приема ГЛТ сахарный диабет (СД) 2 типа. Частота приема статинов у пациентов с СД 2 типа составила 52,2 vs 51,2% у пациентов без СД (ОШ 1,0; 95% ДИ: 0,83-1,3; p=0,73).

Было проанализировано достижение целевых значений ХС ЛНП в обследованной когорте пациентов. Анализ проводился согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л) [16], Российским рекомендациям 2017г (ХС ЛНП <1,5 ммоль/л) [17] и Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2019 (ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) [18].

По результатам проведенного анализа частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе пациентов оказалась крайне невысокой (рисунок 3). Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 9,0%, целевого уровня <1,4 ммоль/л — только 6,5% пациентов.

Совершенно очевидно, что небольшая частота достижения целевых уровней ХС ЛНП обусловлена невысокой частотой назначения ГЛТ, низкими дозами статинов, крайне редким использованием комбинированной ГЛТ. Одновременно проанализировали достижение целевых уровней ХС ЛНП в группе пациентов с ГЛТ. В этой группе, в сравнении с общей группой пациентов, достижение целевых значений ХС ЛНП отмечалось значимо чаще (рисунок 3). Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли

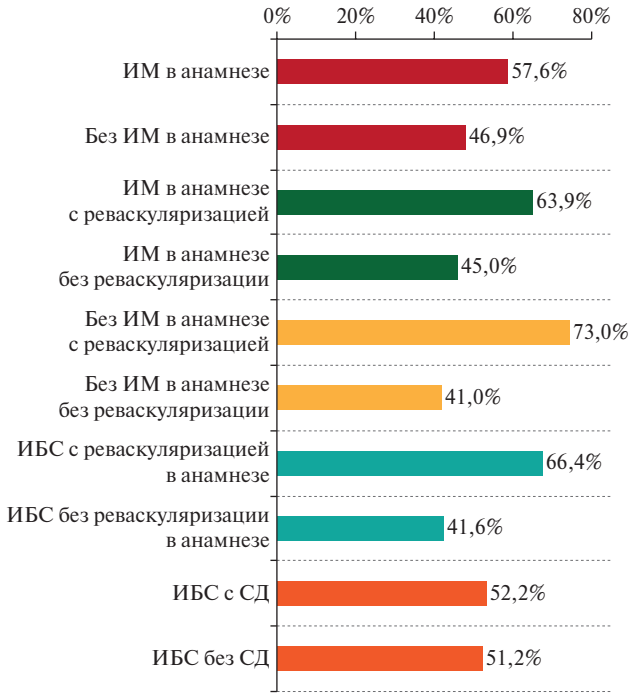


Рис. 2 Частота приема ГЛТ в отдельных группах пациентов.
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

28,5%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 16,7%, целевого уровня <1,4 ммоль/л — 12,4% пациентов.

Было проанализировано достижение целевых уровней ХС ЛНП в группах пациентов с различными режимами интенсивности терапии статинами (рисунок 4). В группе пациентов, получавших терапию СВИ, отмечалось достоверно более частое достижение целевых значений ХС ЛНП, в сравнении с пациентами, получавшими терапию СУИ. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 37,5% пациентов, получавших СВИ, и 24,1% пациентов, получавших СУИ, — ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,39-2,6 (p<0,001). Целевого уровня <1,5 ммоль/л достиг-

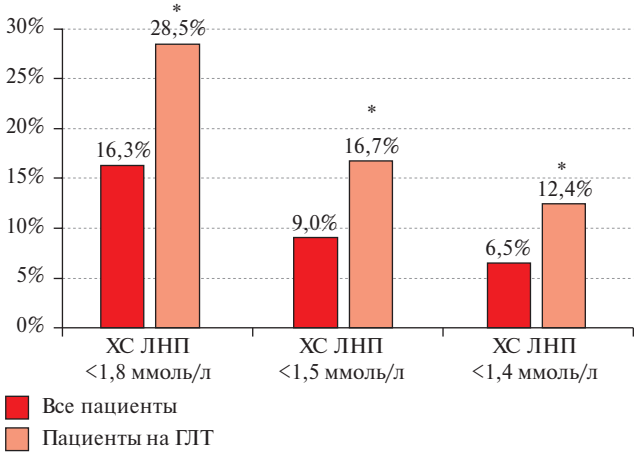


Рис. 3 Частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе и группе пациентов, принимавших ГЛТ.

Примечание: * — p<0,001; ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.



Рис. 4 Частота достижения целевых значений ХС ЛНП в группах пациентов, принимающих СВИ и СУИ.

Примечание: * — p<0,001; ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СВИ — статины высокой интенсивности, СУИ — статины умеренной интенсивности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

ли 23,9 и 13,3% пациентов, соответственно — ОШ 2,1; 95% ДИ: 1,43-3,0 (p<0,001). Целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигли 20,7% пациентов, получавших СВИ, и только 8,4% пациентов, получавших СУИ, — ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,88-4,3 (p<0,001).

В обследованной группе пациентов крайне редко использовалась комбинированная ГЛТ. Только 7 (0,8%) пациентов принимали эзетимиб в комбинации со статинами. Комбинацию эзетимиба с СВИ получали 4 пациента (в 2 случаях с розувастатином 20 мг/сут., в 1 случае с аторвастатином 40 мг/сут. и в 1 случае с аторвастатином 80 мг/сут.). Комбинацию эзетимиба с СУИ получали 3 пациента (в 1 случае с симвастатином 20 мг/сут., в 2 случаях с аторвастатином 20 мг/сут.). В группе комбинированной терапии все 4 пациента, получавшие эзетимиб с СВИ, достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. В то же время, все 3 пациента, получавшие эзетимиб с СУИ, не достигли уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. Однако малое число пациентов, получавших комбинированную терапию, не позволяет делать каких-либо выводов об эффективности данного вмешательства.

Обсуждение

Частота приема ГЛТ в настоящем исследовании составила 51,4%, что нельзя считать удовлетворительным результатом, поскольку анализ проводился в когорте пациентов с ИБС.

В то же время, в настоящем исследовании частота приема статинов была несколько выше, чем в отдельных западноевропейских и отечественных исследованиях [6, 7, 9, 10]. В исследовании АЙСБЕРГ статины получали 32% [7], а в исследовании АРГО I [6] только 42,9% пациентов высокого/очень высокого риска. Однако в отдельном анализе исследования АЙСБЕРГ, частота назначения статинов в подгруппе пациентов с ИБС составила 58,4%, а в исследовании Сметнева С.А. и др. (2016) [15] у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском частота назначения ГЛТ составила 68,5%, что значительно выше, чем в настоящем исследовании.

Наиболее часто назначаемым статином в настоящем исследовании был аторвастатин (74,6% от всех назначений), что соответствует данным других отечественных исследований [6, 14, 15]. Розувастатин получали 17,1% пациентов. Таким образом, большинству пациентов (91,7%) были назначены высокоэффективные статины. Однако в большинстве случаев дозы аторвастатина и розувастатина соответствовали режиму средней интенсивности терапии статинами. Наиболее часто назначаемой дозой аторвастатина была доза 20 мг/сут. (54,4%), розувастатина — 10 мг/сут. (68,7%), что полностью соответствует данным исследований АРГО I и АРГО II [6, 19]. В то же время необходимо отметить увеличение частоты назначений СВИ. Если в настоящем исследовании 36,6% пациентов, принимавших аторвастатин, получали его в дозах 40-80 мг/сут., то в исследовании АРГО I данные дозы аторвастатина были назначены только 9,1% пациентов [6]. Розувастатин в дозах 20-40 мг/сут. в исследовании АРГО I получало 27,2%, в исследовании АРГО II — 27,9% пациентов [6, 19]. В настоящем исследовании розувастатин в данных дозах получали уже 31,3% пациентов, а в целом, СВИ были назначены 32,5% пациентов. Данный факт представляется крайне важным, поскольку правильный выбор режима терапии статинами позволяет более эффективно достигать цели ГЛТ [20, 21].

Как было сказано ранее, анализ достижения целевых значений ХС ЛНП проводили согласно Рекомендациям Европейского кардиологического общества 2016г (ХС ЛНП <1,8 ммоль/л) [16], Российским

рекомендациям 2017г (ХС ЛНП <1,5 ммоль/л) [17], Рекомендаций Европейского кардиологического общества 2019г (ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) [18].

В результате проведенного анализа частота достижения целевых значений ХС ЛНП в общей группе пациентов оказалась крайне невысокой. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 16,3%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 9,0%, целевого уровня <1,4 ммоль/л — только 6,5% пациентов. Однако частота достижения целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, в настоящем исследовании была выше, чем в исследовании Сметнева С. А. и др. (2016) — 7% [15], исследовании DYSIS-RUSSIA (12,2%) [14], и сопоставима с частотой достижения данного целевого уровня в исследовании Kuiper JG, et al. (2017) (17% в подгруппе пациентов с ИБС) [11]. В то же время, в исследовании Bruckert E, et al. (2020) достижение данного целевого уровня наблюдалось значительно чаще, чем в настоящем исследовании, и составило 22% [22].

Гораздо чаще целевых уровней ХС ЛНП достигали в представленном исследовании пациенты, получавшие СВИ. Целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 37,5%, целевого уровня <1,5 ммоль/л — 23,9%, целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л — 20,7% пациентов, получавших СВИ.

К сожалению, крайне редкое использование комбинированной ГЛТ не позволило выполнить анализ эффективности данного вмешательства.

В целом, необходимо отметить явную проблему в коррекции нарушений липидного обмена у обследованных пациентов с ИБС, заключающуюся в редком назначении статинов, комбинированной ГЛТ и, как следствие, в редком достижении целевых уровней ХС ЛНП. Пути решения данной проблемы достаточно очевидны: необходимо направить усилия на работу с практикующими врачами с целью строгого соблюдения последними действующих клинических рекомендаций, усилить контроль за обязательным назначением статинов и своевременным переходом к комбинированной ГЛТ у пациентов с АССЗ.

Невысокая частота достижения современных целевых значений ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) даже в группе пациентов, получавших СВИ (20,7%), свидетельствует о необходимости более частого и более раннего назначения комбинированной ГЛТ у пациентов с АССЗ, с использованием в т.ч. инновационных классов гиполипидемических препаратов. Это тем более важно, поскольку в последнее время активно обсуждается возможность использования комбинированной терапии двумя или даже тремя классами гиполипидемических препаратов в качестве стартовой терапии у пациентов очень высокого/экстремального сердечно-сосудистого риска [23].

Заключение

Проведенный авторами анализ показал недостаточную частоту приема статинов в частности, и ГЛТ в целом, у пациентов с ИБС, проживающих в г. Красноярске, крупном промышленном центре Восточной Сибири. Наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин, но только 32% пациентов получали данные препараты в режиме высокой интенсивности. Крайне редко использовалась комбинированная ГЛТ. В результате, в обследованной группе пациентов наблюдалось крайне редкое достижение целевых значений ХС ЛНП. Современный целевой уровень ХС ЛНП для больных ИБС (<1,4 ммоль/л) был достигнут только у 6,5% пациентов. В то же время, в группе пациентов, получавших статины в режиме высокой интенсивности, частота достижения данного целевого уровня составила 20,7%, что указывает на необходимость строгого соблюдения действующих клинических рекомендаций.

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

Литература/References

1. Healthcare in Russia 2019. Statistical Book. Moscow: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. с. 200. ISBN: 978-5-89476-470-2.
2. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1141-56. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.046.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
5. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2020;396(10263):1637-43. doi:10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
6. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ЧАСТЬ I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60.

7. Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;29(4):5-18. (In Russ.) Ежов М. В., Близнюк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемиеЙ в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;29(4):5-18.
8. Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, et al. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3):393-401. (In Russ.) Концевая А. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э. и др. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393-401. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
9. März W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. Atherosclerosis. 2018;268:99-107. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020.
10. Ferrières J, Gorcyca K, Iorga ŞR, et al. Lipid-lowering Therapy and Goal Achievement in High-risk Patients From French General Practice. Clin Ther. 2018;40(9):1484-95. doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.008.
11. Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E, et al. Use of Lipid-modifying Therapy and LDL-C Goal Attainment in a High-Cardiovascular-Risk Population in the Netherlands. Clin Ther. 2017;39(4):819-27. doi:10.1016/j.clinthera.2017.03.001.
12. Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). Serdtse. 2006;5,6(30):324-8. (In Russ.) Сусеков А. В., Зубарева М. Ю., Деев А. Д. и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. 2006;5,6(30):324-8.
13. Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(4):67-74. (In Russ.) Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):67-74. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-67-74.
14. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;12(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;12(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
15. Smetnev SA, Ershova AI, Bogdanova RS, et al. The Effectiveness of Outpatient and Hospital Lipid-lowering Therapy in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk during 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 2011-2015 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):622-30. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-622-630.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
17. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2017;(3):5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). Атеросклероз и дислипидемии. 2017;(3):5-22.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):147-53. (In Russ.) Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.
20. Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, Davitashvili SA, et al. Studying the Possibility of Optimizing the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):528-35. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М., Давиташвили С. А. и др. Изучение возможности оптимизации алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):528-35. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-04.
21. Davitashvili SA, Nebieridze DV, Akhmedzhanov NM, et al. Optimization of the Statin Therapy Algorithm in Outpatient Practice: Adherence and Economic Benefits. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(1):49-55. (In Russ.) Давиташвили С. А., Небиеридзе Д. В., Ахмеджанов Н. М. и др. Оптимизация алгоритма терапии статинами в амбулаторной практике: приверженность и экономические преимущества. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):49-55. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-10.
22. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. Adv Ther. 2020;37(5):1724-36. doi:10.1007/s12325-020-01285-2.
23. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2021;ehab718. doi:10.1093/eurheartj/ehab718. Online ahead of print.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3080.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3080
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе “машинного обучения”

Комков А. А.[1,2], Мазаев В. П.[1], Рязанова С. В.[1], Самочатов Д. Н.[2], Кошкина Е. В.[2], Бушуева Е. В.[2], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; [2]ГБУЗ “ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ”. Москва, Россия

Медицинская информационная система (МИС) RuPatient представляет собой компьютерную программу, состоящую из веб-интерфейса пользователя “врач-пациент”, который включает алгоритмы распознавания текста медицинской документации и занесения распознанного текста в соответствующие поля системы.

Цель. Оценить эффективность МИС RuPatient в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследовании участвовало 10 врачей-кардиологов и анестезиологов-реаниматологов отделения кардиологии и кардиореанимации ГКБ 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ. Были проанализированы изображения (скан-копии, фотографии) выписных эпикризов от пациентов, поступивших в соответствующие отделения в 2021г. Выполнялось распознавание следующих полей медицинской документации: Фамилия Имя Отчество, Жалобы, Анамнез жизни, Анамнез заболевания, Осмотр, Назначения и Рекомендации. Анализировались правильность и точность распознавания занесенной информации. Проводилось сравнение качества распознавания нейросетевых алгоритмов МИС RuPatient на основе “машинного обучения” и популярной программы для распознавания текстов для персонального компьютера (FineReader для Mac) в нахождении (не)критических ошибок в словах для последующего программного анализа текста.

Результаты. В исследование было включено: 77 страниц выписных эпикризов пациентов из различных стационаров России от 50 пациентов (52% мужчин). Средний возраст пациентов составил 57,7±7,9 лет. Количество выписок с правильно распознанными полями по различным категориям с помощью алгоритмов программы распределились следующим образом: Фамилия Имя Отчество 14 (28%), Диагноз 13 (26%), Жалобы 40 (80%), Анамнез 14 (28%), Общее состояние (осмотр) 24 (48%), Назначения и Рекомендации 46 (92%). Данные, не входившие в рубрику категории, также были распознаны и заносились в поле как комментарии. Количество распознанных слов 549±174,9 и 522,4±215,6 (p=0,5), критические ошибки в словах 2,1±1,6 и 4,4±2,8 (p<0,001), некритические ошибки в словах 10,3±4,3 и 5,6±3,3 (p<0,001) для МИС RuPatient и программы для распознавания текстов для персонального компьютера, соответственно.

Заключение. Разработанная МИС RuPatient, включающая модуль распознавания медицинской документации и внесения данных в соответствующие поля МИС, в значительной степени повышает эффективность документооборота за счет качества распознавания алгоритмов на основе нейросетевых технологий и автоматизации процесса заполнения.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, глубокое обучение, обработка данных, автоматизация, здравоохранение, медицина, RuPatient, медицинская информационная система.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание АААА-А20-120013090084-6).

Поступила 07/10-2021
Рецензия получена 26/11-2021
Принята к публикации 08/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М. Первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе “машинного обучения”. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3080. doi:10.15829/1728-8800-2021-3080

First study of the RuPatient health information system with optical character recognition of medical records based on machine learning

Komkov A. A.[1,2], Mazaev V. P.[1], Ryazanova S. V.[1], Samochatov D. N.[2], Koshkina E. V.[2], Bushueva E. V.[2], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67. Moscow, Russia

RuPatient health information system (HIS) is a computer program consisting of a doctor-patient web user interface, which includes algorithms for recognizing medical record text and entering it into the corresponding fields of the system.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: artemkomkov@gmail.com
Тел.: +7 (905) 509-85-00

[Комков А. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по РЭВДиЛ, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7159-1790, Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296, Рязанова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-кардиолог: ORCID: 0000-0001-6776-0694, Самочатов Д. Н. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по РЭВДиЛ, ORCID: 0000-0002-5230-2006, Кошкина Е. В. — к.м.н., зав. 3 отделением анестезиологии-реанимации, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9040-6757, Бушуева Е. В. — зав. отделением кардиологии № 3, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6628-0138, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Aim. To evaluate the effectiveness of RuPatient HIS in actual clinical practice.
Material and methods. The study involved 10 cardiologists and intensivists of the department of cardiology and cardiovascular intensive care unit of the L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital 67. We analyzed images (scanned copies, photos) of discharge reports from patients admitted to the relevant departments in 2021. The following fields of medical documentation was recognized: Name, Complaints, Anamnesis of life and illness, Examination, Recommendations. The correctness and accuracy of recognition of entered information were analyzed. We compared the recognition quality of RuPatient HIS and a popular optical character recognition application (FineReader for Mac).
Results. The study included 77 pages of discharge reports of patients from various hospitals in Russia from 50 patients (men, 52%). The mean age of patients was 57,7±7,9 years. The number of reports with correctly recognized fields in various categories using the program algorithms was distributed as follows: Name — 14 (28%), Diagnosis — 13 (26%), Complaints — 40 (80%), Anamnesis — 14 (28%), Examination — 24 (48%), Recommendations — 46 (92%). Data that was not included in the category was also recognized and entered in the comments field. The number of recognized words was 549±174,9 vs 522,4±215,6 (p=0,5), critical errors in words — 2,1±1,6 vs 4,4±2,8 (p<0,001), non-critical errors — 10,3±4,3 vs 5,6±3,3 (p<0,001) for RuPatient HIS and optical character recognition application for a personal computer, respectively.
Conclusion. The developed RuPatient HIS, which includes a module for recognizing medical records and entering data into the corresponding fields, significantly increases the document management efficiency with high quality of optical character recognition based on neural network technologies and the automation of filling process.
Keywords: artificial intelligence, machine learning, deep learning, data processing, automation, healthcare, medicine, RuPatient, health information system.

Relationships and Activities. The source of funding is the federal budget (state task AAAA-A20-120013090084-6).

Komkov A. A.* ORCID: 0000-0001-7159-1790, Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296, Ryazanova S. V. ORCID: 0000-0001-6776-0694, Samochatov D. N. ORCID: 0000-0002-5230-2006, Koshkina E. V. ORCID: 0000-0001-9040-6757, Bushueva E. V. ORCID: 0000-0001-6628-0138, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: artemkomkov@gmail.com

Received: 07/10-2021
Revision Received: 26/11-2021
Accepted: 08/12-2021

For citation: Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Samochatov D. N., Koshkina E. V., Bushueva E. V., Drapkina O. M. First study of the RuPatient health information system with optical character recognition of medical records based on machine learning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3080. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3080

ИИ — искусственный интеллект, МИС — медицинская информационная система, ФИО — Фамилия Имя Отчество.

Прогрессивное развитие медицинской науки и решение частных прикладных задач выдвигают новые требования к методам извлечения информации из накопленных (и вновь получаемых) медицинских данных с целью последующего практического и научного использования. Существующие источники и алгоритмы получения первичных медицинских данных, их цифровая обработка и поиск оптимальных технологических решений рассматриваются как основа научного прогресса в диагностике и лечении заболеваний. Новые решения с использованием различных алгоритмов обработки данных, включая открывающиеся возможности с применением элементов искусственного интеллекта (ИИ), имеют значимую актуальность среди различных подходов в решении задач здравоохранения [1].

В медицинских информационных системах (МИС) ожидаются прогрессивные изменения на основе внедрения новых подходов к анализу существующих и накопленных баз данных и формированию их в единое ядро. Это ядро рассматривается как организованный программный комплекс (веб-сервис), являющийся электронной историей болезни, которая включает объединенную характеристику единого процесса регистрации и анализа данных, а также интеллектуальный "машинный" ответ на вопросы практической медицины [2].

Одной из нерешенных задач является отсутствие системы программной среды для ускорения взаимодействия различных медицинских служб при контакте с пациентами. Назрела серьезная проблема в создании "интерфейса пациента" для сбора необходимой информации без непосредственного обращения пациента в лечебное учреждение с возможностью удаленного консультирования и выдачей рекомендаций на основе полученных данных [3]. Использование аналитического подхода при рассмотрении документации позволит быстро и с большой точностью выявлять положительные стороны и недостатки в системах лечения и диагностики.

Применение новых организационных решений в сочетании с технологическими возможностями приведет к созданию эффективной базы для выполнения следующего этапа: использования разработанных и апробированных медицинских рекомендаций. Ожидается, что разработка программного комплекса, включающего веб-интерфейс и аналитические модули, повысит эффективность работы медицинских учреждений.

В ряде исследований показано, что ИИ может выполнять так же хорошо, а в некоторых случаях лучше, чем люди, ключевые задачи здравоохранения, такие как профилактика и диагностика заболеваний [4]. В частности, результаты применения систем ИИ в выявлении злокачественных опухолей превзошли возможности традиционной диагностики рентгенологами [5].

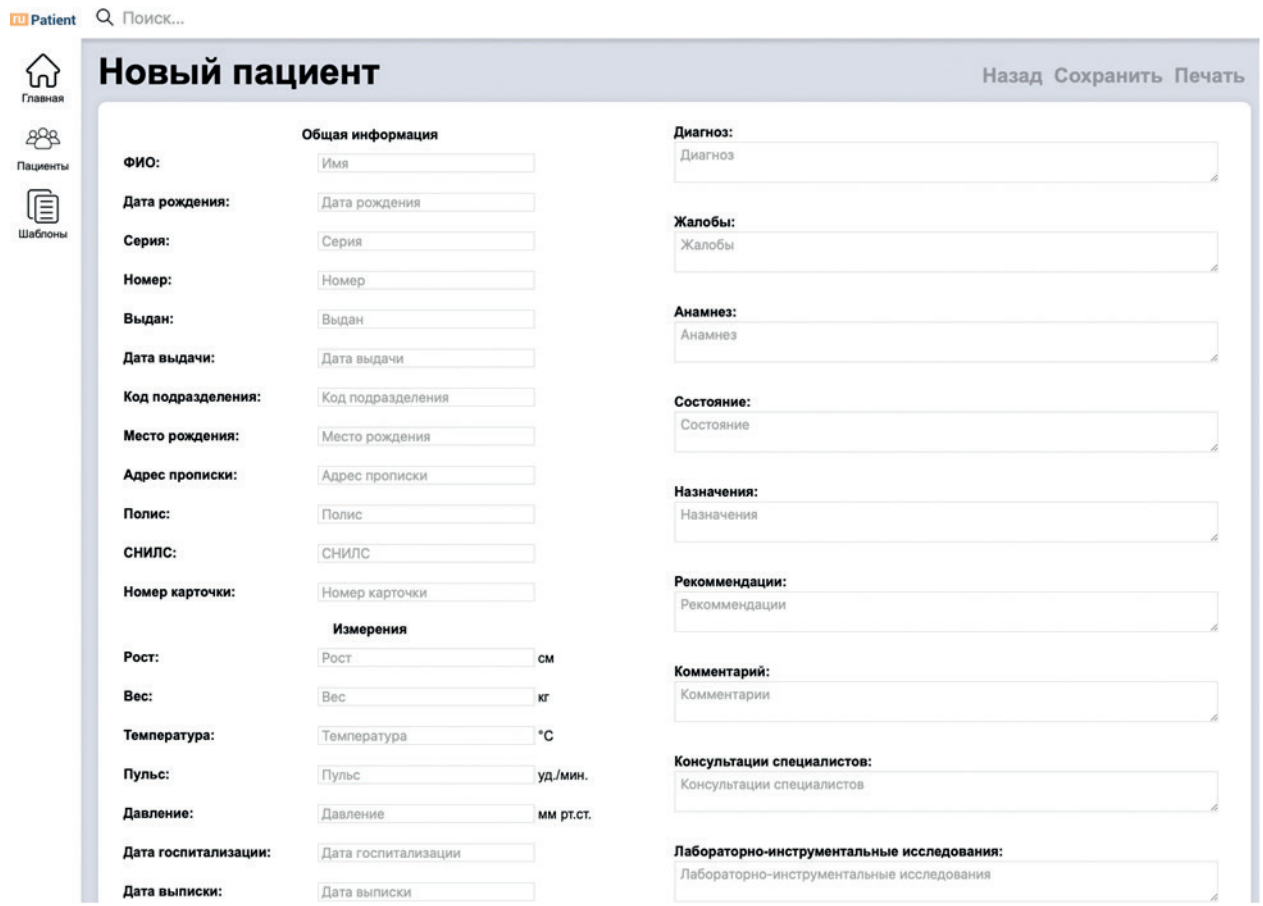


Рис. 1 Внешний вид карточки нового пациента в МИС RuPatient. Большинство полей можно заполнять в ручном режиме и с помощью алгоритмов распознавания существующей медицинской документации (скан-копий, фотографий медицинских заключений).

Применение технологий распознавания текстов медицинской документации не ново, однако научные публикации по данной тематике носят единичный характер. Интернет-публикация по дигитализации здравоохранения отмечает компанию Apixio, занимающуюся сбором, распознаванием и анализом медицинских данных с помощью ИИ. Несмотря на длительное существование, подобные технологии все еще находятся в зачаточном состоянии [6]. Попытки анализа данных в текстах медицинских выписок проводились в России с показателями извлечения различных данных 54-100% [7], а также с применением технологий интеллектуального анализа неструктурированного текста [8]. Недостаток научных данных в этой области послужил мотивацией для публикации настоящей статьи. В намечаемом исследовании будут разработаны и применены современные методики ИИ на основании машинной обработки больших данных с использованием скоростных компьютеров.

Настоящая работа является первым этапом создания модульной МИС по автоматизации рутинных действий медицинского персонала при помощи инструментов на основе ИИ. Применение модульной МИС RuPatient по автоматизации рутинных действий медицинского персонала с использованием технологий “машинного обучения” для анализа печатной медицинской документации и рассматривается в данной статье.

Материал и методы

В исследовании участвовало 10 врачей-кардиологов и анестезиологов-реаниматологов отделения кардиологии и кардиореанимации ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ Москва. Были проанализированы выписные эпикризы (скан-копии, фотографии) от пациентов, поступавших в соответствующие отделения в 2021г. Все пациенты подписали согласие на обработку персональных данных, и были анонимизированы перед сохранением в системе. Выполнялось распознавание следующих полей медицинской документации госпитализированных пациентов: Фамилия Имя Отчество (ФИО), Жалобы, Анамнез жизни и заболевания, Осмотр, Назначения и Рекомендации. Поля для занесения информации, соответствующие стандартным полям типичных медицинских эпикризов, уже имеются в системе RuPatient (рисунок 1). Анализировались правильность и точность распознавания занесенной информации в соответствующие поля. Для распознавания включались страницы медицинских заключений с соответствующими заголовками. Анализ таблиц был исключен из исследования — в настоящее время данная функция находится

в разработке. Проводилось сравнение качества распознавания нейросетевых алгоритмов МИС RuPatient (на основе Tesseract — OCR) и популярной программы для распознавания текстов для персонального компьютера ABBYY FineReader PDF для Mac версия 15.0.3 в нахождении критических и некритических ошибок в словах для последующего программного анализа текста. Одно и то же изображение, полученное с помощь сканера (МФУ Samsung SCX-5637FR) и смартфонов (Huawei P30, iPhone 6, 6s, XS, 11, 12, 13, Xiaomi Poco F3, X3, Redmi 9, Samsung A12, S8, S10, анализировалось в МИС RuPatient и FineReader. Изображение в формате JPEG загружалось в соответствующую программу. Обе системы: и FineReader, и МИС RuPatient предобрабатывали изображения. В FineReader функция улучшения изображения была включена по умолчанию перед распознаванием всех изображений. К критическим ошибкам относили элементы диагноза, лабораторно-инструментальных исследований, которые могли в последующем определяться неверно программой для обработки данных (например, слово “Тропонин” распознавалось алгоритмом RuPatient как “ТТропонин”, а название стента “Flexinnium” определялось в FineReader как “P1_EX11\11\11иМ”). К некритическим ошибкам относили некорректно распознанные слова, не имеющие принципиального значения для дальнейшего программного анализа текста (например, слово “Продолжить” распознавалось алгоритмом RuPatient как “Tiponrsac ть”, а предлог “При” определялось в FineReader как “Пои”). Анализ критических и некритических ошибок в словах, а также качества изображений (наличие артефактов, достаточное разрешение, размытость и т.п.) осуществлялся двумя независимыми специалистами, регулярно работающими с медицинской документацией. Ошибками в словах считались случаи, когда оба специалиста подтверждали их наличие в одном и том же слове. Качество документа специалистами оценивалось субъективно на основе разрешения изображения, угла наклона, освещенности, наличия артефактов.

Точность выявления вышеуказанных полей и отсутствие значимого количества ошибок по сравнению с популярной программой для распознавания текстов являлись основными критериями эффективности МИС RuPatient в данном исследовании.

Таблица 1

Исходные данные пациентов и распознаваемые данные (n=50)

Характеристики	Значение
Возраст, лет	57,7±7,9
Пол, n (%)	26 (52%)
Устройства получения изображения	
Сканер, n (%)	31 (62%)
Смартфон, n (%)	19 (38%)
Время распознавания, сек	23,8±2,8
Правильность занесения распознанных данных в поля интерфейса МИС RuPatient	
ФИО, n (%)	14 (28%)
Диагноз, n (%)	13 (26%)
Жалобы, n (%)	40 (80%)
Анамнез, n (%)	14 (28%)
Общее состояние (осмотр), n (%)	24 (48%)
Рекомендации, n (%)	46 (92%)

О МИС RuPatient

В настоящее время МИС RuPatient представляет собой прототип веб-сервиса для медицинских учреждений с модулем аналитики на базе ИИ и продвинутым современным интерфейсом. Техническая часть разработки представляет собой набор программного обеспечения, состоящего из серверной и клиентской части. Доступ к сервису предоставляется из браузера, установленного на устройстве клиента через веб-интерфейс и личный кабинет пользователя. Возможен доступ к МИС как с компьютера, так и с мобильных устройств, включая удобную подгрузку фотографий документации через телефон и последующую доработку через браузер компьютера. Фотографирование документов должно производиться на камеру разрешением не <10 MPix, при этом документ должен быть расположен вертикально и ровно относительно кадра с поворотом не >5^{o} при достаточной освещенности и отсутствии артефактов.

Разработан аналитический модуль печатной медицинской документации с использованием нейросетевых технологий. Данный модуль автоматизирует процесс работы врача с документами, распознавая текст и вставляя различные поля заключений в соответствующие поля веб-сервиса. Техническая часть разработки представлена следующими алгоритмами. В первую очередь происходит предобработка изображений при помощи классических алгоритмов: устранение шума, увеличение контрастности, устранение перекоса. Отсканированные документы распознаются при помощи семантической сегментации, для которой используется архитектура типа encoder-decoder сверточной нейронной сети. Для непосредственного распознавания текста в приложении используется Tesseract, свободная библиотека на основе предобученной нейронной сети, как элемента “машинного обучения”, с рекуррентной архитектурой “долгая краткосрочная память” (long short-term memory; LSTM). Данная нейронная сеть в дальнейшем дообучается на собственном датасете.

В настоящей статье применяются следующие термины с соответствующими определениями:

ИИ — свойство системы выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека (распознавание текста и заполнение соответствующих полей).

Машинное обучение — это изучение компьютерных алгоритмов, которые улучшаются автоматически через опыт (OCR — optical character recognition, оптическое распознавание символов на основе нейросетевых алгоритмов).

МИС — информационная система, предназначенная для ведения, хранения на электронных носителях, поиска и выдачи по информационным запросам (в т.ч. и по электронным каналам связи) персональных медицинских записей.

Нейронная сеть — математическая модель, а также ее программное или аппаратное воплощение, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма (для распознавания текста используется рекуррентная сеть, где связи между элементами образуют направленную последовательность, а именно: длинная цепь элементов краткосрочной памяти).

Таблица 2

Сравнение точности распознавания алгоритмов МИС RuPatient с FineReader (n=50)

	RuPatient	FineReader	p
Количество проанализированных изображений на пациента	1,5±0,5	1,5±0,5	
Среднее качество изображений, %	86,7±0,3	86,7±0,3	
Количество распознанных слов	549±174,9	522,4±215,6	0,5
Критические ошибки в словах	2,1±1,6	4,4±2,8	<0,001
Некритические ошибки в словах	10,3±4,3	5,6±3,3	<0,001

Статистическая обработка выполнялась в SPSS 23 (IBM) и Excel (Microsoft). Переменные представлялись как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD), для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты

77 страниц выписных эпикризов из различных стационаров России от 50 пациентов было включено в исследование. Мужчин было 26 (52%). Средний возраст пациентов составил 57,7±7,9 лет. Среднее время распознавания каждой страницы составило 23,8±2,8 сек. Количество выписок с правильно распознанными полями по различным категориям с помощью алгоритмов программы распределилось следующим образом: ФИО 14 (28%), Диагноз 13 (26%), Жалобы 40 (80%), Анамнез 14 (28%), Общее состояние (осмотр) 24 (48%), Рекомендации 46 (92%) (таблица 1). Неопределенные в категории данные, также были распознаны и заносились в поле “комментарии”, после чего распознанный текст мог переноситься в другие поля по желанию врачей.

Количество распознанных слов 549±174,9 и 522,4±215,6 (p=0,5), Критические ошибки в словах 2,1±1,6 и 4,4±2,8 (p<0,001), Некритические ошибки в словах 10,3±4,3 и 5,6±3,3 (p<0,001) для МИС RuPatient и программы для распознавания текстов FineReader соответственно (таблица 2). Худшее качество изображений, оцениваемое специалистами, принималось за 0%, лучшее — 100%.

Процент как критических, так и некритических ошибок в обеих программах был достаточно низок 0,4/0,8% и 1,9/1,1% для МИС RuPatient/FineReader, соответственно.

Обсуждение

Использованный подход, основанный на применении элементов ИИ для развития и совершенствования нового направления в получении и обработке реальных традиционных медицинских данных с переводом в формат “электронная медицинская карта” с последующим созданием алгоритмов решения практических и научных задач в реальной практике клинической медицины, имеет ясную научную направленность и новизну [9].

Научно-технический задел представленной работы имеет значительный потенциал не только для России, но и для мирового опыта в разработке медицинских программ ИИ. Полученные результаты, несмотря на малый объем выборки, показали достаточную эффективность относительно другой программы для распознавания текстов, однако методология распределения текстов по полям требует доработки в плане включения новых ключевых слов и выражений для поиска, что будет сделано в следующих версиях веб-сервиса.

Ядро системы закладывает возможность “машинных” ответов на вопросы практической медицины. Результаты аспектов внедрения и интеграции элементов ИИ в реальную клиническую практику отражают приоритет стратегии научно-технологического развития РФ “переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам и способам конструирования, создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и ИИ”.

Основным направлением исследования являются автоматизированные системы и медицинская информатика, что, в свою очередь, имеет тесное соприкосновение со всеми другими областями медицины в данной работе. Помимо написания программ наибольшую значимость имеет организация процесса при обязательной научной составляющей получаемых результатов — вот почему подобной работой не могут заниматься обычные программисты, а должны заниматься специалисты в области медицины с достаточной квалифицированной поддержкой всех этапов процесса разработки [10]. Широкое внедрение разрабатываемой системы повлияет на взаимодействие специалистов в области медицины в целом и может стать частью федерального проекта по разработке единого цифрового контура в здравоохранении. Наряду с изобретением программ немаловажным этапом является необходимость разработки правовых вопросов применения данной системы вне эксперимента в реальной клинической практике. Анализ работы с несколькими видами историй болезни и амбулаторных карт, включающий рутинное внесение всей информации в печатном виде, электронные истории болезни (Димол, Медиалог), изучение других систем электронной документации (Единая медицинская информационно-аналитическая система — ЕМИАС) и оценка современных представлений, данных в шведском регистре, позво-

лил сформировать абсолютно новый подход к созданию историй болезни, отличающийся постоянным развитием и удобным интерфейсом, не требующим значительного улучшения аппаратно-технической составляющей, который может быть запущен даже со смартфона.

Разработанный прототип веб-сервиса положит основу дальнейшего внедрения и тестирования программ автоматизации процессов заполнения медицинской документации. Структура построения веб-сервиса станет основой для дальнейшего создания инноваций в области нейросетей как часть ИИ. Веб-сервис при широком применении будет иметь высокий потенциал для относительно нересурсоемкого внедрения в любые медицинские учреждения с высоким потенциалом производительности относительно существующих МИС. Близкие по функционалу системы имеют достаточно высокую стоимость, что делает разрабатываемую нами систему конкурентноспособной на рынке информационных систем. Модули распознавания/аналитики текста и другие элементы МИС RuPatient могут быть внедрены в сторонние МИС через пользовательский интерфейс либо использованы как самостоятельный продукт совместно с имеющимися в учреждениях сторонними МИС.

Преимущество МИС RuPatient заключается в автоматизации заполнения электронных форм историй болезни на основе предоставленных пациентом медицинских заключений и выписных эпикризов с помощью распознавания бумажных носителей. Больницы, поликлиники и другие учреждения здравоохранения, применяющие технологию МИС RuPatient, получат экономическое преимущество за счет сокращения времени, потраченного на работу с многочисленной документацией.

Целесообразно рассматривать ИИ на основе “машинного обучения” как сложный инструмент, который, используя наборы “больших данных”, превосходит возможности статистических методов и позволяет достичь новых результатов в теоретической и клинической практике [1].

Дальнейшие исследования с включением большего количества участников могут иметь более значимую научную ценность.

Заключение

Разработанная МИС RuPatient включает в себя модуль распознавания медицинской документации и внесения данных в соответствующие поля МИС. Данный модуль представляет собой нейросетевой алгоритм ИИ, и является частью большой программы по автоматизации рутинных действий медицинского персонала. Показана эффективность представленного фрагмента МИС за счет качества распознавания имеющейся бумажной медицинской документации, повышения эффективности документооборота и автоматизации процесса заполнения. МИС RuPatient с алгоритмами “машинного обучения” позволит собирать и обрабатывать “большие мультимодальные данные” для повышения эффективности лечебного и организационного процесса в целом.

Отношения и деятельность. Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание АААА-А20-120013090084-6).

Литература/References

1. Halamka J. The Digital Reconstruction of Health Care. NEJM Catal. 2020;1(6):1-12. doi:10.1056/cat.20.0082.
2. Liu Y, Chen PHC, Krause J, et al. How to Read Articles That Use Machine Learning: Users’ Guides to the Medical Literature. JAMA. 2019;322(18):1806-16. doi:10.1001/jama.2019.16489.
3. Burnham JP, Lu C, Yaeger LH, et al. Using wearable technology to predict health outcomes: A literature review. J Am Med Inform Assoc. 2018;25(9):1221-7. doi:10.1093/jamia/ocy082.
4. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. The main directions of the development of artificial intelligence in medicine. Scientific review. Medical sciences. 2020;5:33-40. (In Russ.) Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Основные направления развития искусственного интеллекта в медицине. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020;5:33-40. doi:10.17513/srms.1141.
5. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):500-10. doi:10.1038/s41568-018-0016-5.
6. AI-Based Document Digitization in Healthcare — What’s Possible [Electronic resource]. Emerj. 2019. URL: https://emerj.com/ai-sector-overviews/document-digitization-healthcare. (01 Dec 2021).
7. Dudchenko PV. Recognition of required data in the text of medical statements. Breakthrough scientific research problems, patterns, prospects. Collection of articles of the XI International Scientific and practical Conference. Penza, October 27, 2018. 2018:49-51. (In Russ.) Дудченко П.В. Распознавание требуемых данных в тексте медицинских выписок. Прорывные научные исследования проблемы, закономерности, перспективы. Сборник статей XI международной научно-практической конференции. Пенза, 27 октября 2018 года. 2018:49-51. ISBN: 978-5-907135-19-2.
8. Moskalev IV, Krotova OS, Khvorova LA. Automation of the process of extracting structured data from unstructured medical statements using text mining technologies. High-performance computing systems and technologies. 2020;4(1):163-7. (In Russ.) Москалев И.В., Кротова О.С., Хворова Л.А. Автоматизация процесса извлечения структурированных данных из неструктурированных медицинских выписок с применением технологий интеллектуального анализа текстов. Высокопроизводительные вычислительные системы и технологии. 2020;4(1):163-7.
9. Rudin RS, Friedberg MW, Shekelle P, et al. Getting Value From Electronic Health Records: Research Needed to Improve Practice. Ann Intern Med. 2020;172(11):S130-6. doi:10.7326/M19-0878.
10. Evans RS. Electronic Health Records: Then, Now, and in the Future. Yearb Med Inform. 2016):S48-61. doi:10.15265/IYS-2016-s006.

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ[1]



ТЕПЕРЬ В НОВОЙ УПАКОВКЕ

- Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений[2]
- Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты[3]
- Защита желудка благодаря антациду в составе[1]

Адаптировано из материалов:
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.
2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.
3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы
101029. Дата выпуска: декабрь 2021
АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел. +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3086.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3086
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Клинический случай реканализации окклюзии инфраренального отдела аорты и стентирование по технике Culotte

Фещенко Д. А., Засыпкин Г. С., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М.

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

Атеросклеротическое поражение инфраренального отдела аорты нередко встречается в клинической практике сосудистых и эндоваскулярных хирургов. В отсутствии своевременного лечения резко снижается трудоспособность и качество жизни пациентов, а в некоторых случаях пациенты обречены на проведение ампутации конечностей. До недавнего времени единственным вариантом лечения такого поражения являлось "открытое" хирургическое вмешательство. Однако хороший уровень подготовки эндоваскулярных хирургов и доступность инструментария позволяют сегодня выполнять малоинвазивные операции при данном виде поражения с сопоставимыми результатами по эффективности и с большей безопасностью для пациента в сравнении с открытой хирургией. Представляем клинический случай успешно выполненного эндоваскулярного лечения окклюзирующего поражения аорты с вовлечением правой и левой общих подвздошных артерий с применением бифуркационного стентирования по технике Culotte и результаты наблюдения за пациентом в течение 12 мес.

Ключевые слова: клинический случай стентирования аорты, эндоваскулярные вмешательства, окклюзия аорты, Culotte-стентирование, хроническая ишемия нижних конечностей.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/10-2021
Рецензия получена 03/12-2021
Принята к публикации 06/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Фещенко Д. А., Засыпкин Г. С., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М. Клинический случай реканализации окклюзии инфраренального отдела аорты и стентирование по технике Culotte. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3086. doi:10.15829/1728-8800-2021-3086

Reconstruction of infrarenal abdominal aortic occlusion using the Culotte stenting technique: a case report

Feshchenko D. A., Zasypkin G. S., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Patients with clinically significant infrarenal abdominal aortic atherosclerosis are often encountered in the clinical practice of vascular and endovascular surgeons. In the absence of timely treatment, the ability to work and life quality of patients are sharply reduced, and in some cases, patients require limb amputation. Until recently, the only treatment option for such a lesion was an open surgery. However, a good skill level of endovascular surgeons and the device availability allow today to perform minimally invasive operations with comparable effectiveness and greater safety in comparison with open surgery. We present a case report of successful endovascular treatment of aortic occlusion involving the right and left common and external iliac arteries using Culotte stenting technique with further 12-month follow-up.

Keywords: case report of aortic stent grafting, endovascular interventions, aortic occlusion, Culotte stenting, chronic lower limb ischemia.

Relationships and Activities: none.

Feshchenko D. A.* ORCID: 0000-0003-3851-4544, Zasypkin G. S. ORCID: 0000-0003-2372-9788, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: dasha.feshenko@icloud.com

Received: 12/10-2021
Revision Received: 03/12-2021
Accepted: 06/12-2021

For citation: Feshchenko D. A., Zasypkin G. S., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Shukurov F. B., Shanoyan A. S., Drapkina O. M. Reconstruction of infrarenal abdominal aortic occlusion using the Culotte stenting technique: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3086. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3086

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: dasha.feshenko@icloud.com
Тел.: +7 (985) 330-38-33

[Фещенко Д. А.* — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Засыпкин Г. С. — врач-ординатор, ORCID: 0000-0003-2372-9788, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Васильев Д. К. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АНК — артерии нижних конечностей, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПА — наружная подвздошная артерия, ОА — огибающая артерия, ОБА — общая бедренная артерия, ОПА — общая подвздошная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

1. На сегодняшний день, по разным данным, от 5 до 14% населения страдает атеросклеротическим поражением аорты и артерий нижних конечностей; при этом у >50% больных развивается выраженная симптоматика, значительно ухудшающая качество жизни, и в ряде случаев при отсутствии своевременного лечения приводящая к ампутации конечности.
2. При окклюзирующем поражении аорто-подвздошного сегмента рекомендовано хирургическое лечение. До недавнего времени "золотым стандартом" хирургического лечения было выполнение операции — аорто-бифеморального шунтирования. Однако активное развитие эндоваскулярных методов лечения позволило достигнуть сопоставимой с открытой хирургией эффективности при меньшей инвазивности и высокой безопасности.
3. Данный клинический случай демонстрирует нестандартный подход к эндоваскулярному лечению хронической окклюзии инфраренального отдела аорты с вовлечением подвздошных артерий с использованием бифуркационного стентирования аорты по технике Culotte.

Key points

1. Today, according to various sources, from 5 to 14% of the population suffers from aortic and lower limb arterial atherosclerosis; at the same time, >50% of patients develop severe symptoms that significantly impair the quality of life, and in some cases, without timely treatment, leading to limb amputation.
2. For aortoiliac occlusive disease, surgical treatment is recommended. Until recently, the "gold standard" treatment was aortobifemoral bypass surgery. However, the active development of endovascular treatment methods has made it possible to achieve efficacy comparable to open surgery with less invasiveness and high safety.
3. This case report demonstrates a non-standard approach to endovascular treatment of chronic infrarenal aortic occlusion involving the iliac arteries using Culotte stenting technique.

Введение

На сегодняшний день, по разным данным, от 5 до 14% населения страдает атеросклеротическим поражением аорты и артерий нижних конечностей (АНК); при этом, у >50% больных развивается выраженная симптоматика, значительно ухудшающая качество жизни [1, 2]. Несмотря на то, что алгоритмы лечения таких пациентов значительно улучшились, во многом благодаря повышению осведомленности о вариантах лечения заболеваний АНК как среди врачей, так и среди пациентов, а также развитию эндоваскулярных методов лечения и совершенствованию медикаментозной терапии [3], остается достаточное количество нерешенных вопросов.

Одним из таких вопросов является выбор тактики и метода лечения пациентов с окклюзирующим поражением инфраренального отдела аорты с вовлечением АНК. Долгое время единственным методом лечения таких заболеваний оставалась открытая хирургия: согласно классификации TASC II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document II), принятой в 2007г, данные поражения относятся к категории D, что является показанием к проведению операции шунтирования [4, 5]. Однако с расширением возможностей эндоваскулярных вмешательств, в т.ч. с появлением новых методов лечения (баллонная ангиопластика, ангиопластика с использованием лекарственного баллона, использование голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием, а также использование устройств для атероэктомии [6-9]), появилось много новых данных и публикаций, согласно которым эндоваскулярные методы лечения поражения TASC II D имеют сопоставимые результаты с классической открытой операцией [10-13]. Также уверенно можно говорить, что частота осложнений, а также смертность при малоинвазивных методиках значительно ниже [14].

Одними из возможных осложнений эндоваскулярного лечения являются:

1. кровотечение: перфорация из области реканализации или из места пункции (3% при трансфеморальном доступе),
2. дистальная эмболия атеросклеротических масс (<0,5%),
3. аллергическая реакция на введение контрастного вещества (<2%),
4. возникновение острой ишемии мышц нижних конечностей с необходимостью экстренной операции шунтирования (<0,1%).

Ниже представляем клинический пример успешно выполненного эндоваскулярного лечения окклюзирующего поражения аорты с вовлечением правой и левой общих подвздошных артерий (ОПА) с применением бифуркационного стентирования по технике Culotte и результаты наблюдения за пациентом в течение 12 мес.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент А., 54 лет (русский, проживает в г. Москва), поступил в отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в июне 2020г с жалобами на боли в ногах, преимущественно локализующиеся по задне-наружной поверхности бедра, голени и стопы, при ходьбе и в покое с судорожным сведением мышц ног, как в активное время суток, так и в покое, преимущественно в ночные часы. С 2017г впервые отметил появление болей в ногах: изначально боль возникла в левой ноге, затем боль стала носить симметричный характер. Дистанция безболевой ходьбы на тот момент составляла 200 м. В апреле 2018г в связи с усилением болевого синдрома пациент принимает решение о прекращении курения. В начале 2020г боли начинают возникать в покое (рисунок 1). На момент госпитализации пациент постоянно принимал двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 100 мг), кардиоселективный бета-адреноблокатор (небиволол) 5 мг и аторвастатин 80 мг.

Из анамнеза известно, что пациент длительно курит (45-летний стаж курения по 20 сигарет/сут. с формированием хронического бронхита курильщика). В декабре 2010г перенес инфаркт миокарда нижней локализации. По результатам проведенной коронарографии выявлено двусосудистое поражение: стеноз огибающей артерии (ОА) 80-90%, стеноз дистального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) 90%. Была рекомендована плановая реваскуляризация. Весной 2011г выполнено стентирование пораженных артерий. После выписки пациент отмечал улучшение общего самочувствия, боли в грудной клетке не беспокоили, нормализовался уровень артериального давления. Самостоятельно отменял ряд лекарственных препаратов (статины и антиагреганты). С апреля 2018г стал отмечать появление жгучих давящих болей в груди при выраженных физических нагрузках. В мае 2020г в связи с нарастанием клиники стенокардии напряжения до III функционального класса (ФК) и доказанной ишемией по результатам нагрузочного теста выполнена коронарография и операция баллонной ангиопластики со стентированием правой коронарной артерии в связи с формированием стеноза *de novo*. Операция и постоперационный период без осложнений.

Результаты физикального осмотра

При физикальном осмотре обе нижние конечности холодные на ощупь, цианотичные, отмечается уменьшение волосяного покрова на голенях, язвенно-некротических дефектов не обнаружено. Пульсация на бедренных, подколенных и артериях голени в типичных местах не определяется.

Пациент >20 лет работает дальнобойщиком. Семейный анамнез не отягощен.

Предварительный диагноз

Пациенту, исходя из имеющихся данных и выписок из историй болезни, выставлен следующий клинический диагноз:

Основное заболевание: Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Синдром перемежающейся хромоты. Хроническая ишемия нижних конечностей III стадии с обеих сторон по классификации А. В. Покровского.

Комбинированное: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения I ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней стенки от 12.2010). Операция ангиопластики и стентирования ОА и ПКА, 03.2011. Операция ангиопластики и стентирования ПКА от 15.05.2020.

Фоновое заболевание: Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Осложнения: Нарушения ритма сердца — наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракции выброса I стадии, II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит курильщика. Хронический гастродуоденит вне обострения. Дорсопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба. Распространенный остеохондроз позвоночника. Грыжи дисков L-S сегментов с компримированием дурального мешка и межпозвонковых отверстий. Корешковый мышечно-тонический синдромм на пояснично-крестцовом уровне. Хроническая люмбоишиалгия.

Временная шкала

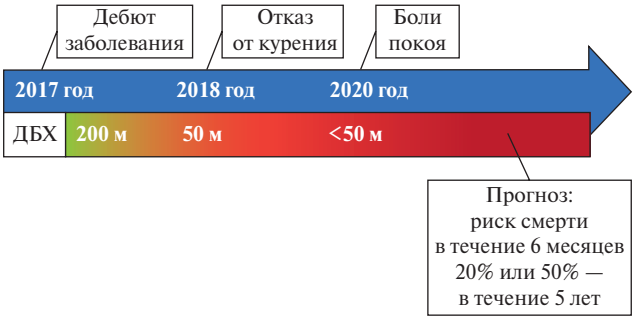


Рис. 1 Хронология течения болезни.
Примечание: ДБХ — дистанция безболевой ходьбы.

Диагностическая оценка

По данным ультразвукового дуплексного сканирования за 2 мес. до настоящей госпитализации отмечается окклюзия общей бедренной артерии (ОБА) слева, ОБА и поверхностная бедренная артерии (ПБА) справа проходимы, однако кровоток на уровне средней трети ПБА с обеих сторон имеет коллатеральный тип, подозревается окклюзия пра-

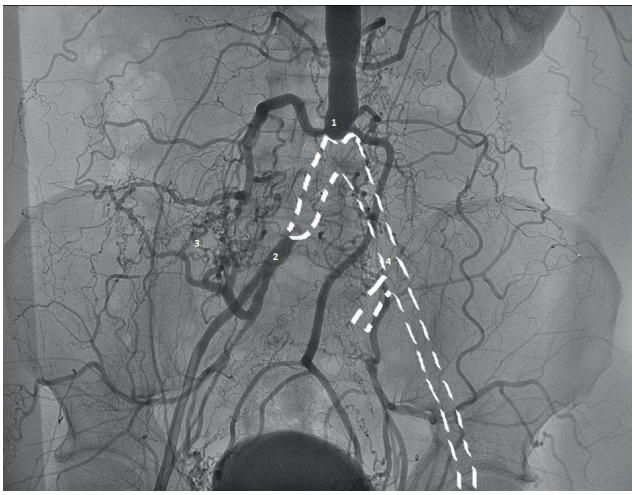


Рис. 2 Ангиограмма инфраренального отдела аорты. Определяется культя окклюзии (1), заполнение правой ОПА (2), выраженный коллатеральный кровоток (3), окклюзия левой ОПА, НПА и ОБА (4). Пунктиром указана зона окклюзирующего поражения.

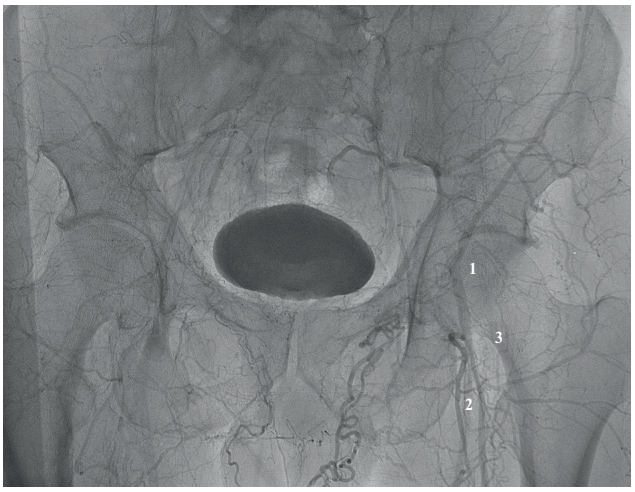


Рис. 3 Ангиограмма инфраренального отдела аорты (продолжение). Определяется заполнение постокклюзионного русла на уровне левой ОБА (1), ПБА (2), ГБА (3).
Примечание: ГБА — глубокая бедренная артерия.

вой и левой ОПА, подколенные артерии и артерии голени без значимого стенозирования. Проведенная в качестве предоперационной подготовки мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) подтвердила подозрения об окклюзии правой и левой ОПА и наружной подвздошной (НПА) артерий, а также ОБА слева. При этом в атеросклеротический процесс был вовлечен и инфраренальный отдел аорты (на 3 см выше бифуркации аорты).

Результаты измерения лодыжечно-плечевого индекса демонстрируют выраженное снижение его показателей: слева до 0,3, справа — 0,5.

В биохимическом анализе крови: уровень общего холестерина (ХС) — 4,3 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности — 0,68 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 2,58 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,04 ммоль/л, триглицеридов — 1,48 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,1. Пациент находится на постоянной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

В общем анализе мочи и крови без значимых отклонений.

Клинический диагноз

Основное заболевание: Облитерирующий атеросклероз АНК (окклюзия инфраренального отдела аорты, правой ОПА и левой ОПА и НПА, а также ОБА слева). Синдром перемежающейся хромоты. Хроническая ишемия нижних конечностей III стадии с обеих сторон по классификации А. В. Покровского, 4 категории по классификации Резерфорда.

Комбинированное: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения I ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней стенки от 12.2010). Операция ангиопластики и стентирования ОА и ПКА, 03.2011. Операция ангиопластики и стентирования ПКА от 15.05.2020.

Фоновое заболевание: Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Осложнения: Нарушения ритма сердца — наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракции выброса I стадии, II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит курильщика. Хронический гастродуоденит вне обострения. Дорсопатия. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба. Распространенный остеохондроз позвоночника. Грыжи дисков L-S сегментов с компримированием дурального мешка и межпозвонковых отверстий. Корешковый мышечно-тонический синдром на пояснично-крестцовом уровне. Хроническая люмбоишиалгия.

Дифференциальная диагностика

Первоначальная жалоба пациента была на боли в пояснице с иррадиацией в задне-наружные поверхности бедер, в связи с чем пациент обратился за медицинской помощью к неврологу. Детальный осмотр невролога с использованием различным проб, а также данные магнитно-резонансной томографии не подтвердили вертеброгенный характер болевого синдрома. Учитывая четкую связь болей с физической активностью (в особенности, при ускоренной ходьбе и ходьбе по наклонной местности), отсутствие динамики болевых ощущений при смене положения тела, отсутствие пульсации на бедренных артериях был заподозрен ишемический характер болевого синдрома.

Медицинские вмешательства

Результаты МСКТ АНК были консультированы сосудистым хирургом, в качестве основного мето-

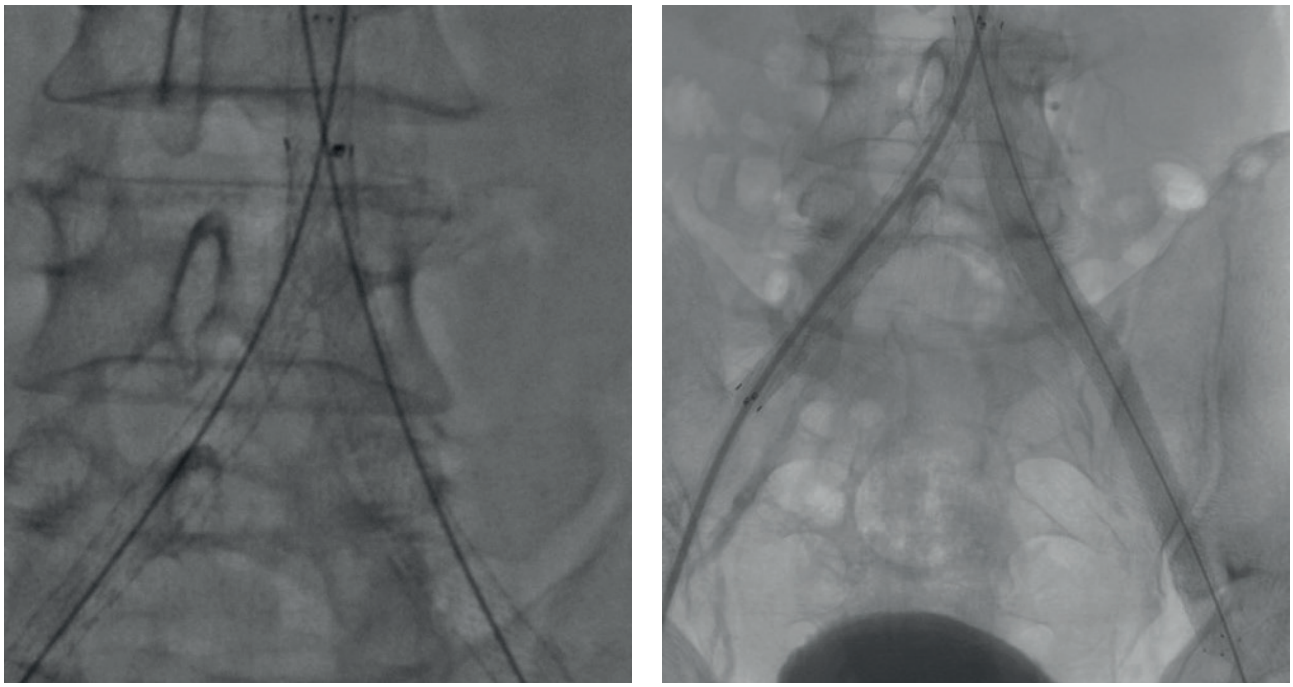


Рис. 4 Результат Culotte-стентирования окклюзии аорты.

да оперативного лечения была предложена операция аорто-бифеморального шунтирования. Однако от проведения операции пациент категорически отказывался. Учитывая ярко выраженную симптоматику и прогрессирующую ишемию нижних конечностей, было принято решение о проведении эндоваскулярной реканализации с последующим стентированием пораженных сегментов после предварительно выполненной контрольной ангиографии (рисунки 2, 3). При учете анатомо-морфологических особенностей поражения (короткая окклюзия в зоне бифуркации аорты, окклюзии общих подвздошных артерий с обеих сторон, стремление восстановить полную анатомию бифуркации), принято решение о стентировании по технике Culotte с последующим выполнением kissing-дилатации. Анестезиологическое пособие в объеме местного обезболивания с внутривенной седацией.

Первоначально под контролем ультразвукового исследования был выполнен доступ к ПБА слева, установлен интродьюсер размером 6Fr. Для четкой антеградной визуализации и определения границ пораженных сегментов также выполнен доступ к лучевой артерии справа, установлен интродьюсер 6F. Для антеградной визуализации использован диагностический катетер PigTail. Выполнена контрольная ангиография. Далее проводник был проведен ретроградно за область окклюзии бифуркации аорты. Баллонным катетером 5×100 мм инфляцией 8 атм выполнена реканализация окклюзий аорты, левой ОПА, левой ОБА. Затем в область остаточного стеноза выше зоны бифуркации аорты с переходом на ОПА и НПА слева позиционирован и имплантирован самораскрывающийся стент размером 12,0×120 мм.

Выполнен доступ к правой ОБА, установлен интродьюсер 6Fr. Проводник ретроградно заведен за область окклюзии и проведен через ячейку ранее ипмлантированного стента в аорту. Выполнена реканализация окклюзии баллонным катетером размером 6×80 мм инфляцией 12 атм и kissing-дилатация правой и левой ОПА баллонными катетерами 12×40 мм инфляцией 8 атм. В область остаточного стеноза левой ОПА с выходом в ранее стентированный сегмент позиционированы и имплантированы самораскрывающиеся стенты размером 14×80 мм. Далее выполнен рекроссинг проводников с последующий финальной kissing-дилатацией стентированных сегментов баллонными катетерами 14×40 мм инфляцией 8 атм. На контрольной съемке стенты позиционированы правильно, полностью расправлены, признаков краевой диссекции нет, остаточного стеноза нет (рисунок 4).

Во время проведения операции пациент находился в сознании, был доступен продуктивному вербальному контакту, активно жалоб не предъявлял, гемодинамические показатели оставались стабильными.

Динамика и исходы

Пациент выписан на 2 сут. послеоперационного периода. Даны рекомендации о модификации образа жизни, режимах дозированной ходьбы, назначена двойная антиагрегантная терапия сроком на 3 мес. с последующим решением вопроса о ее пролонгации. Учитывая нецелевые значения показателей липидного профиля на фоне приема максимальных доз аторвастатина (80 мг/сут.), к гиполипидемической терапии добавлен эзетимиб 10 мг/сут., рекомендован прием ингибиторов PCSK9 (алирокумаб или эволокумаб).

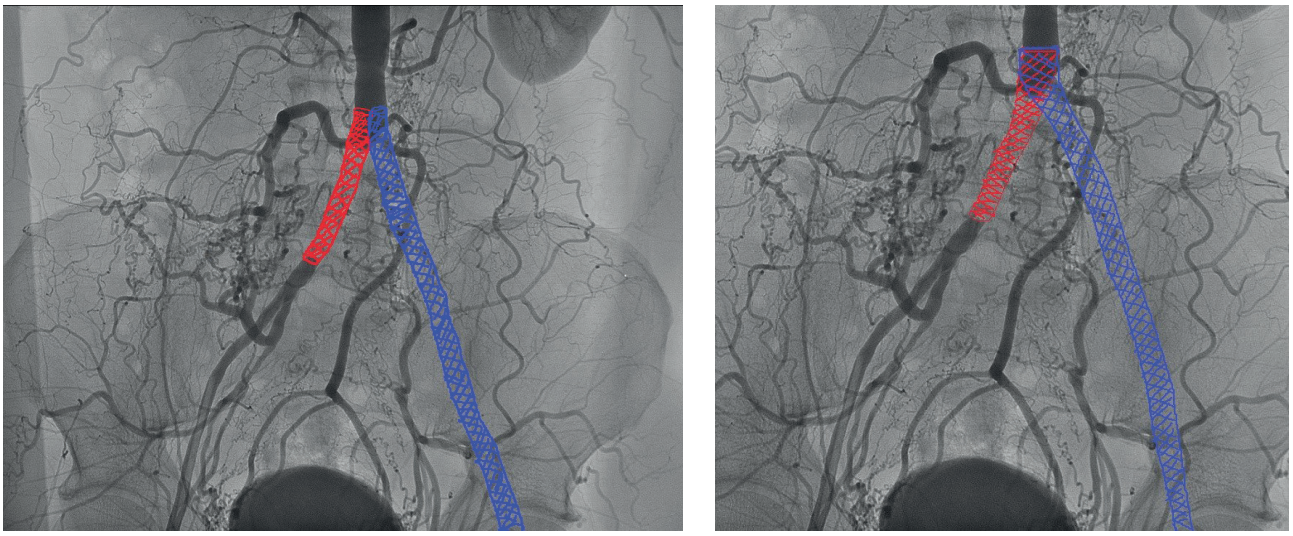


Рис. 5 Варианты эндоваскулярного лечения поражений инфраренального отдела аорты с вовлечением ОПА (слева — kissing-stent technique, справа — Culotte-стентирование).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

В ближайшем послеоперационном периоде (3 мес.) и отдаленном операционном периоде (12 мес.) ухудшения состояния не наблюдалось. По данным повторной МСКТ АНК стенты проходимы. Дистанция безболевой ходьбы составила 2 км. Показатели лодыжечно-плечевого индекса: 0,9 — слева и 1,0 — справа.

Обсуждение

Несмотря на то, что лечение окклюзирующего поражения инфраренального отдела аорты с вовлечением подвздошных артерий эндоваскулярным методом не имеет достаточной доказательной базы, в связи с отказом пациента от проведения открытой операции, а также учитывая относительно благоприятные для эндоваскулярного вмешательства анатомо-морфологические характеристики поражения (отсутствие выраженного кальциноза, наличие благоприятной для ретроградной реканализации дистальной зоны) было принято решение о проведении малоинвазивной операции.

В данном случае проводили лечение пациента с выраженным болевым синдромом (боли при ходьбе и развитие судорожного синдрома в покое, как в дневное, так и в ночное время), соответствующим 3 стадии по классификации А. В. Покровского, 4 категории по классификации Резерфорда при хронической ишемии нижних конечностей [15]. Также следует отметить, что у пациента отсутствовали иные заболевания аорты и поражения дистальных сегментов АНК. Одной из наиболее важных задач при проведении вмешательства была реваскуляризация сосудистого русла с последующим устранением всех поражений данного артериального сегмента.

Наиболее часто используемой стратегией лечения аорто-подвздошного сегмента на сегодняшний день остается kissing-stent technique (одномоментная параллельная имплантация стентов с выходом в аорту и формирование так называемой “двустволки”) (рисунок 5). В отношении выбора типа стентов рекомендуется в данный сегмент имплантировать баллон-расширяемые стенты и стент-графты (класс рекомендаций I) и самораскрывающиеся стенты (класс рекомендаций IIA) [16].

Первые успехи в лечении окклюзирующего поражения аорто-подвздошного сегмента были описаны Brittenden J, et al. (2001) и Scheinert D, et al. (1999), согласно результатам их исследований, проходимость имплантированных баллон-расширяемых стентов достигала 86,8% через 24 мес. наблюдения [17, 18]. В исследовании Moon JY, et al. при имплантации самораскрывающих голометаллических стентов по методу kissing-stent technique показатели первичной проходимости стентов составили 89,6% через 12 мес., 74,7% через 3 года, 64,0% через 5 лет [19]. Наиболее эффективной данная техника является при использовании баллон-расширяемых стент-графтов: 5-летние результаты многоцентрового исследования COBEST (the COvered versus Balloon Expandable Stent Trial) показали, что стент-графты имели значительно более высокую проходимость, чем голометаллические стенты через 18, 24, 48 и 60 мес. — 95,1, 82,1, 79,9, 74,7% vs 73,9, 70,9, 63 и 62,5%, соответственно (p=0,01). Процент успешного выполнения техники в обоих исследования составил 100% [20]. Применение стент-графтов при данного рода поражениях может быть оправданным ввиду высокого риска микро- и макроперфораций при их раздувании на фоне часто встречающегося кальциноза.

Существенным ограничением при имплантации стент-графтов является невозможность проведения агрессивной постдилатации в случае выраженного перепада диаметра соседних артериальных сегментов.

В том случае, если поражение распространилось на бифуркацию подвздошных артерий, использование стент-графтов, рекомендованных авторами исследования COBEST, может стать еще одной причиной формирования тромбов в зоне стентированного сегмента из-за наличия большого объема синтетического материала (особенность структуры стент-графта) и нарушения кровотока в наружной подвздошной артерии. Покрытые стенты могут мигрировать, склонны к развитию краевых рестенозов и после их имплантации может потребоваться более длительная двойная антиагрегантная терапия [16].

Что касается самой kissing-stent technique, у нее имеется ряд недостатков, что делает ее применение в некоторых случаях затруднительным. Использование стентов не позволяет добиться полного их прилегания к стенкам аорты, происходит формирование металлинизированной неокарины бифуркации аорты [13], что, в свою очередь, может приводить к тромбозам и гиперплазии неоинтимы в зоне стентированного сегмента [21].

Применение kissing-stent technique создает немалые трудности при повторных эндоваскулярных вмешательствах. Они становятся трудновыполнимыми из-за формирования двойного просвета в инфраренальном отделе аорты за счет параллельно имплантированных стентов. Прежде всего, сложности связаны с установкой эндоваскулярного инструментария (проводникового катетера) и заведением проводника в просвет стентов.

В настоящем случае при выполнении стентирования было важно учесть необходимость сохранения истинной картины бифуркации аорты после имплантации стентов и одновременно с этим сохранить кровоток в НПА. Учитывая это, было решено выполнить операцию по технике Cullote-стентирования с имплантацией самораскрывающихся голометаллических стентов.

Выбор данного типа стентов был также обусловлен большой разницей диаметров целевых артериальных сегментов (аорта, ОПА и НПА), вовлеченных в окклюзию, и необходимостью проведения агрессивной постдилатации для достижения полной аппозиции стента стенкам аорты. Согласно канонам эндоваскулярной хирургии, подбор диаметра стента осуществляется по диаметру дистальной зоны имплантации несколькими способами: по результатам МСКТ, по данным компьютерного и визуального анализа ангиограмм, с помощью внутрисосудистых визуализирующих методов (внутрисосудистое ультразвуковое исследование). В данном случае опирались на данные МСКТ и визуальной оценки ангиограмм.

Техника Culotte-стентирования впервые была применена при стентировании бифуркационных поражений коронарных артерий и благодаря хорошим отдаленным результатам по проходимости стентированного каркаса прочно заняла одно из лидирующих мест среди техник бифуркационного стентирования. Согласно исследованию, опубликованному Adriaenssens T, et al., частота ангиографического рестеноза при выполнении Culotte-стентирования составляет 22% для всего бифуркационного поражения, 0% — в проксимальном главном сосуде, 9,1% — в дистальной главной ветви и 16% — в боковой ветви, а частота тромбоза стента (через 1 год) составляет 1,5% [22].

Таких результатов при применении Cullote-стентирования можно добиться за счет возможности оптимально охватить весь пораженный сегмент с уменьшением процента остаточного стеноза, а также наименьшей деформации используемых стентов при сравнении с остальными техниками и снижения риска неправильного позиционирования стентов или же их смещения после имплантации [22]. В отличие от kissing-stent technique, несмотря на использование самораскрывающихся стентов, была также возможность выполнить формирование истинной карины бифуркации аорты и обеспечить максимальное соответствие между собственным просветом аорто-подвздошного сегмента и стентированным участком для уменьшения вероятности тромбоза и рестеноза в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

Отсутствие рестенозов и других возможных поражений в краткосрочном и отдаленном периоде связываем не только с выполнением kissing-дилатации, но и с устранением всех имеющихся поражений аорто-подвздошного сегмента в ходе операции. Вероятно, использование самораскрывающихся стентов, вызывающих меньшую гиперплазию неоинтимы по сравнению с баллон-расширяемым стентом, сыграло не менее важную роль. Все вышесказанное позволяет полагать, что эндоваскулярный подход к лечению таких заболеваний является не только безопасным, но и эффективным.

Заключение

Благодаря развитию инструментов и устройств, использующихся в эндоваскулярной хирургии, а также накоплению эндоваскулярными хирургами опыта и знаний, на сегодняшний день стоит задуматься о том, чтобы рассматривать малоинвазивные методы для больных с поражениями C и D по классификации TASC II как тактику лечения первой линии с возможностью проведения классических открытых операционных вмешательств в случае неудачи при эндоваскулярном подходе. Необходимо разработать методики выбора инструментария и расходных материалов при тех или иных поражениях и составить алгоритмы проведения операций, которыми сможет руководствоваться хирург, исходя из имеющейся ситуации.

Данный клинический случай демонстрирует эффективность эндоваскулярного подхода и его безопасность в лечении прогностически неблаго-

приятного поражения артериального русла нижних конечностей (окклюзии аорты).

Прогноз для пациента

Учитывая прогрессирующий характер хронической ишемии нижних конечностей с достижением стадии критической ишемии в отсутствие оперативного лечения, риск смерти в течение ближайших 6 мес. составляет 20% или в течение 5 лет — 50%.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 21.07.2020).

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

Литература/References

1. Peach G, Griffin M, Jones KG, et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. BMJ. 2012;345:e5208. doi:10.1136/bmj.e5208.
2. Chigidinova DS, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Endovascular Treatment of Acute Tibioperoneal Trunk Thrombosis. A Clinical Case Report. Creative surgery and oncology. 2019;9(2):113-7. (In Russ.) Чигидинова Д. С., Руденко Б. А., Шаноян А. С. и др. Эндоваскулярное лечение острого тромбоза тибиоперонеального ствола. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(2):113-7. doi:10.24060/2076-3093-2019-9-2-113-117.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45 Suppl S:S5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
5. TASC Steering Committee, Jaff MR, White CJ, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vasc Med. 2015;20(5):465-78. doi:10.1177/1358863X15597877.
6. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(1 Pt A):102-8. doi:10.1016/j.jcin.2014.07.023.
7. Scheinert D, Katsanos K, Zeller T, et al. A prospective randomized multicenter comparison of balloon angioplasty and infrapopliteal stenting with the sirolimus-eluting stent in patients with ischemic peripheral arterial disease: 1-year results from the ACHILLES trial. J Am Coll Cardiol. 2012;60(22):2290-5. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.989.
8. Spanos K, Antoniou GA, Saleptsis V, et al. Hybrid procedures for chronic lower limb ischemia: what determines the outcome? Int Angiol. 2017;36(2):174-81.
9. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. J Am Heart Assoc. 2016;5(2):e002938. doi:10.1161/JAHA.115.002938.
10. Leville CD, Kashyap VS, Clair DG, et al. Endovascular management of iliac artery occlusions: extending treatment to TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D patients. J Vasc Surg. 2006;43(1):32-9. doi:10.1016/j.jvs.2005.09.034.
11. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication [published correction appears in J Vasc Surg. 2015;61(5):1382]. J Vasc Surg. 2015;61(3 Suppl):2S-41. doi:10.1016/j.jvs.2014.12.009.
12. Taeymans K, Groot Jebbink E, Holewijn S, et al. Three-year outcome of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation technique for aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. 2018;67(5):1438-47. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.015.
13. Bismuth J. Iliac Intervention and Management of the Challenging Bifurcation and Distal EIA. J EvToday. 2019;18(1):57-60.
14. Sherif M. Angioplasty and stenting for peripheral arterial disease of the lower limbs. E-Journal of Cardiology Practice. 2018;16(8).
15. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version [published correction appears in J Vasc Surg. 2001;33(4):805]. J Vasc Surg. 1997;26(3):517-38. doi:10.1016/s0741-5214(97)70045-4.
16. Feldman DN, Armstrong EJ, Aronow HD, et al. SCAI guidelines on device selection in Aorto-Iliac arterial interventions. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(4):915-29. doi:10.1002/ccd.28947.
17. Brittenden J, Beattie G, Bradbury AW. Outcome of iliac kissing stents. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5):466-8. doi:10.1053/ejvs.2001.1481.
18. Scheinert D, Schröder M, Balzer JO, et al. Stent-supported reconstruction of the aortoiliac bifurcation with the kissing balloon technique. Circulation. 1999;100(19 Suppl):II295-300. doi:10.1161/01.cir.100.suppl_2.ii-295.
19. Moon JY, Hwang HP, Kwak HS, et al. The Results of Self-Expandable Kissing Stents in Aortic Bifurcation. Vasc Specialist Int. 2015;31(1):15-9. doi:10.5758/vsi.2015.31.1.15.
20. Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, et al. Durability of the balloon-expandable covered versus bare-metal stents in the Covered versus Balloon Expandable Stent Trial (COBEST) for the treatment of aortoiliac occlusive disease. J Vasc Surg. 2016;64:83-94. doi:10.1016/j.jvs.2016.02.064.
21. Sharafuddin MJ, Hoballah JJ, Kresowik TF, Sharp WJ. Kissing stent reconstruction of the aortoiliac bifurcation. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2008;20(1):50-60. doi:10.1177/1531003507313224.
22. Adriaenssens T, Byrne RA, Dibra A, et al. Culotte stenting technique in coronary bifurcation disease: angiographic follow-up using dedicated quantitative coronary angiographic analysis and 12-month clinical outcomes. Eur Heart J. 2008;29(23):2868-76. doi:10.1093/eurheartj/ehn512.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):2892.
doi:10.15829/1728-8800-2021-2892
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы)

Драпкина О. М.[1], Концевая А. В.[1], Будневский А. В.[2], Овсянников Е. С.[2], Дробышева Е. С.[2], Болотских В. И.[2], Макеева А. В.[2], Лущик М. В.[2]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия

Кардиоваскулярная патология остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний связаны с атеросклеротическим процессом, развитие которого ассоциируется с воспалением и дисфункцией эндотелия. Мелатонин представляет собой нейрогормон, который синтезируется преимущественно в эпифизе и играет центральную роль в регуляции сна и некоторых других циклических процессов в организме. Долгое время мелатонин воспринимался исключительно как вещество, эффективное в лечении нарушений биологических ритмов. Вместе с тем, в последнее время накопилось большое количество работ, которые демонстрируют более широкий диапазон его биологических эффектов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, антигипертензивный и, возможно, гиполипидемический. В обзор включены современные данные экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие кардиопротективные эффекты мелатонина при атеросклерозе, ишемии миокарда и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: мелатонин, антиоксидант, атеросклероз, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/04-2021
Рецензия получена 30/05-2021
Принята к публикации 02/06-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Драпкина О. М., Концевая А. В., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С., Болотских В. И., Макеева А. В., Лущик М. В. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):2892. doi:10.15829/1728-8800-2021-2892

Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review)

Drapkina O. M.[1], Kontsevaya A. V.[1], Budnevsky A. V.[2], Ovsyannikov E. S.[2], Drobysheva E. S.[2], Bolotskikh V. I.[2], Makeeva A. V.[2], Lushchik M. V.[2]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Cardiovascular disease remains the most relevant public health problem. Most cardiovascular diseases are associated with an atherosclerosis, the development of which is associated with inflammation and endothelial dysfunction. Melatonin is a neurohormone that is synthesized mainly in the pineal gland and plays a central role in the regulation of sleep and some other body cyclic processes. For a long time, melatonin was perceived as a substance that is effective in the treatment of circadian cycle impairments. At the same time, a large number of studies have accumulated recently that demonstrate a wider range of its biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive and, possibly, hypolipidemic. The review includes current data from experimental and clinical studies demonstrating the cardioprotective effects of melatonin in atherosclerosis, myocardial ischemia, and heart failure.

Keywords: melatonin, antioxidant, atherosclerosis, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Ovsyannikov E. S.* ORCID: 0000-0002-8545-6255, Drobysheva E. S. ORCID: 0000-0003-2132-8374, Bolotskikh V. I. ORCID: 0000-0001-6792-6359, Makeeva A. V. ORCID: 0000-0002-4926-167X, Lushchik M. V. ORCID: 0000-0002-1273-8374.

*Corresponding author:
ovses@yandex.ru

Received: 27/04-2021
Revision Received: 30/05-2021
Accepted: 02/06-2021

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: ovses@yandex.ru
Тел.: +7 (473) 263-81-30

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Овсянников Е. С.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8545-6255, Дробышева Е. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2132-8374, Болотских В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0001-6792-6359, Макеева А. В. — к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-4926-167X, Лущик М. В. — к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-1273-8374].

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Drobysheva E. S., Bolotskikh V. I., Makeeva A. V., Lushchik M. V. Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):2892. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2892

апо — аполипопротеин, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активные формы кислорода, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МТ1 — мембранные рецепторы мелатонина первого типа, МТ2 — мембранные рецепторы мелатонина второго типа, ОС — окислительный стресс, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ФНО-α — фактора некроза опухоли-α, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NO — оксид азота.

Актуальность

Несмотря на многочисленные исследования патофизиологических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние остаются одними из ведущих причин смерти во всем мире [1]. Широкое применение современных лекарственных препаратов и малоинвазивных хирургических методик лечения приводят к сокращению смертности от ССЗ, а современные методы профилактики позволяют замедлить их прогрессирование и устранить факторы риска, однако долгосрочный прогноз остается неблагоприятным [1, 2]. В связи с этим особый интерес представляет исследование механизмов развития ССЗ, расшифровка молекулярных основ их патогенеза, поиск дополнительных средств профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии.

Известно, что одним из факторов, провоцирующих ССЗ, является стресс. Активация симпатической нервной системы ведет к выбросу катехоламинов, спазму коронарных артерий, увеличению частоты сердечных сокращений, вносит определенный вклад в развитие ишемической болезни сердца [3]. На фоне гипоксии вырабатываются свободные радикалы, повреждающие кардиомиоциты (КМЦ). К настоящему времени установлено, что усиление свободнорадикального окисления при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы является типовым процессом разрушения биологических мембран. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из патогенетических звеньев развития инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [4].

В ряде работ было показано, что мелатонин, обладая комбинированным противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, оказывает благоприятное воздействие при повреждениях, вызванных ишемией различных органов, включая сердце, печень, почки, кишечник, яички, головной мозг и легкие [5-7]. В зарубежной и отечественной литературе активно обсуждаются протективные эффекты мелатонина у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью.

Цель — провести систематизированный обзор имеющихся на данный момент результатов экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению противовоспалительных, антиоксидантных эффектов мелатонина, кардиопротективных свойств и возможного его использования в лечении и профилактике ССЗ.

Методологические подходы

Для поиска использовались базы данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, EMBASE за период с января 2005г по февраль 2021г, с общим количеством просмотренных работ 571. Поисковые запросы осуществлялись по ключевым словам: “мелатонин”, “воспаление”, “антиоксидант”, “атеросклероз”, “ишемия миокарда”, “сердечная недостаточность”.

Результаты

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — универсальная молекула, которая широко распространена в природе и встречается у одноклеточных организмов, растений, грибов и животных [5, 8]. Это нейрогормон, который был открыт в 1958г американским ученым А. Лернером, по своей химической структуре является биогенным амином, относящимся к классу индолов. Мелатонин синтезируется из аминокислоты L-триптофана. Донором метильной группы выступает S-аденозилметионин, следовательно, функциональное состояние метильного цикла является важным фактором, влияющим на синтез метионина [9]. Циркулирующий в крови мелатонин метаболизируется преимущественно в печени, где сначала гидроксилируется под влиянием цитохрома Р-450 в 6-гидроксимелатонин, а затем конъюгируется с сульфатами и выводится в виде 6-сульфатоксимелатонина. Метаболизм мелатонина происходит также в головном мозге с образованием N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамина, трансформирующегося в N1-ацетил-5-метоксикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от ПОЛ и нейротоксинов, и эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [5-7, 9]. Поскольку мелатонин с легкостью проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. У большинства позвоночных, включая человека, синтез мелатонина происходит в эпифизе под влиянием естественного суточного ритма свет/темнота через супрахиазмальные ядра гипоталамуса и играет центральную роль в регулировании сна, а также в ряде других циклических процессов. Однако существуют и экстрапинеальные источники синтеза мелатонина: сетчатка глаза, сердце, селезенка, тимус, половые железы, плацента, клетки костного мозга, тромбоциты, клетки желудочно-кишечного тракта, кожи и лимфоциты [10]. Мелатонин секретируется преимущественно в ночное время, его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз

больше, чем днём [11]. У здоровых людей уровень мелатонина начинает повышаться вечером, совпадая со снижением освещенности и достигая максимума в середине ночи, постепенно снижаясь к утру [12]. Долгое время мелатонин воспринимался исключительно как вещество, эффективное в лечении нарушений биологических ритмов, и для нормализации сна. Вместе с тем, в последнее время накопилось большое количество работ, которые демонстрируют более широкий диапазон его биологических эффектов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, антигипертензивный и, возможно, гиполипидемический. При этом он не обладает токсической и мутагенной активностью [13-15]. Считается, что на выработку мелатонина влияют такие факторы как пол, возраст, время года и некоторые заболевания. Известно, что его уровень у пожилых женщин выше, чем у пожилых мужчин, а его выработка у человека зимой выше, чем летом [12].

Исследование антиоксидантного эффекта мелатонина

В ряде исследований было показано, что мелатонин более эффективен, чем другие антиоксиданты, благодаря присущим ему каскадам поглощения свободных радикалов и способности стимулировать естественную антиоксидантную защиту. В дополнение к этому его метаболиты обладают свободнорадикальной активностью и таким образом усиливают действие мелатонина. Эффективность мелатонина в коррекции метаболических нарушений вследствие окислительного стресса (ОС) связана с эпигенетическими механизмами посредством его генной регуляции [7, 11, 13].

В исследованиях на животных с моделированием ожирения у кроликов и крыс ежедневное введение мелатонина приводило к повышению активности глутатион-пероксидазы и супероксиддисмутазы на фоне снижения ОС, о чем свидетельствовал низкий уровнь малонового диальдегида в плазме крови [16, 17]. Аналогичные результаты наблюдались и на экспериментальных моделях с ишемическим повреждением миокарда, в которых было показано, что мелатонин подавляет продукцию супероксидного анионрадикала, способствует снижению уровня миелопероксидазы и повышению активности супероксиддисмутазы, снижению концентрации гидроксильных радикалов, а также ингибированию синтеза активных форм кислорода (АФК) [18, 19]. Кроме того, в экспериментальном исследовании Rahim I, et al., было показано, что мелатонин улучшал исход поражения сердечной мышцы при сепсисе, ингибируя прайминг криопирина, индуцируемый АФК [20].

Мелатонин является высоко липофильным веществом, поэтому, проникая внутрь клеток, он защищает митохондрии от окислительного повреждения и предотвращает ПОЛ мембран. Являясь донором электронов и участвуя в захвате АФК, в т.ч. гидроксильного радикала, он также обезвреживает радикал оксида азота (NO) и снижает активность прооксидантных ферментов, в частности липооксигеназ и NO-синтазы. Наряду с прямым антиоксидантным эффектом мелатонин действует как вторичный антиоксидант, стимулируя активность других антиоксидантных систем. Кроме этого, мелатонин обладает способностью непосредственно связывать ионы металлов с переменной валентностью (Fe^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}), которые проявляют в организме прооксидантное действие. Антиоксидантные эффекты мелатонина не связаны с его воздействием на рецепторы клеточных мембран, а обусловлены проникновением гормона в клетки и его взаимодействием практически со всеми субклеточными структурами, включая ядро. Поэтому мелатонин может оказывать свое действие на свободнорадикальные процессы в любой клетке, а не только в клетках, которые имеют рецепторы к мелатонину [21].

Изучение противовоспалительного эффекта мелатонина

Имеется ряд клинических и экспериментальных доказательств влияния мелатонина на различные патологические состояния, сопряженные с воспалением [22-24]. Механизмы противовоспалительного действия мелатонина связаны с его местным и системным действием: прямое влияние на отдельные компоненты воспалительной реакции, изменение иммунной реактивности и ограничение ОС. Кроме того, показано, что противовоспалительный эффект мелатонина связан с подавлением активности фермента циклооксигеназы, способностью потенцировать фармакологическую активность некоторых нестероидных противовоспалительных средств [21]. В эксперименте было показано, что введение мелатонина при хроническом воспалении приводило к снижению уровня интерлейкина (ИЛ)-1β, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), а также повышению уровня ИЛ-4 в сыворотке крови [25].

Установлено, что мелатонин способен подавлять апоптоз, благодаря влиянию на функцию митохондрий через антиоксидантные механизмы. Кроме того, показано, что мелатонин снижает активность каспаз [26]. Мелатонин изучался как вещество, обладающее нейропротекторным эффектом при ишемическом инсульте. Исследования на животных показали, что терапия мелатонином уменьшает токсичность, вызванную глутаматом при фокальной ишемии головного мозга, увеличивает выживаемость и уменьшает нейродегенерацию и постишемическую потерю нейронов [27]. В исследовании Dominguez-Rodriguez A, et al. было показано, что у пациентов с ИМ определяются низкие концентрации ИЛ-6 и мелатонина, при этом — высокий уровень С-реактивного белка. Авторы полагают, что снижение уровня мелатонина

и ИЛ-6 индуцирует выработку С-реактивного белка и способствуют развитию воспаления [28]. В работе Prado NJ, et al. было выявлено, что мелатонин снижает артериальное давление и устраняет дисфункцию жировой ткани за счет множественного противовоспалительного действия, обеспечивая защиту от митохондриально-опосредованного повреждения при гипертонии и ожирении [29].

Анализ кардиопротективных свойств мелатонина

Основными факторами неблагоприятного прогноза при ИМ являются необратимый апоптоз КМЦ и их низкая способность к регенерации. Целый ряд исследований подтверждают кардиопротекторный эффект мелатонина.

Sahna E, et al. на модели крыс исследовали влияние мелатонина на размер индуцированного ИМ. Установлено, что размер некроза, выраженный в процентах от зоны риска развития некротических процессов, оказался значительно больше в группе животных, не получавших мелатонин. Введение мелатонина значительно снижало концентрацию малонового диальдегида и повышало уровень глутатиона. Эти результаты свидетельствуют о том, что ОС при ишемии способствует повреждению миокарда, а введение мелатонина значительно уменьшает зону некроза, что объяснялось снижением выраженности ПОЛ [30].

Известно, что мелатонин действует через G-белок-сопряженные высокоаффинные мембранные рецепторы первого и второго типа (MT1 и MT2), относительно недавно обнаруженные и в миокарде, и в коронарных артериях. Активация рецептора MT1 приводит к повышению активности фосфолипазы С, протеинкиназы С и некоторых других киназ, повышающих устойчивость сердца к действию ишемии. Стимуляция MT2-рецепторов приводит к повышению активности протеинкиназы С. Снижение активности аденилатциклазы и уменьшение уровня циклического аденозинмонофосфата в клетке является результатом активации обоих типов рецепторов [31].

Sallinen P, et al. на экспериментальной модели ИМ у крыс показали, что через сутки после ИМ уровень мелатонина в шишковидной железе повышался в 4,3 раза, отмечалось его увеличение в плазме крови. Кроме того, через 2 нед. регистрировалось повышение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) MT1-рецептора. Увеличение количества рецепторных белков MT2 наблюдалось как в первые сутки, так и спустя 4 нед. Такое изменение в экспрессии MT1 и MT2 позволило авторам предположить, что рецепторы мелатонина могут опосредовать защитные его эффекты в КМЦ после ИМ [32]. В исследовании Stroethoff M, et al. было показано, что введение мелатонина или агониста MT1 и MT2 рецепторов рамельтеона при моделировании ИМ у крыс сопровождалось уменьшением размера зоны некроза до 22±3 и 25±5%, соответственно. Совместное назначение антагониста мелатонина лузиндола нивелировало его кардиопротекторные эффекты. Авторы пришли к выводу, что рамельтеон уменьшает ишемическое повреждение миокарда у крыс, в среднем, на 50%, что может представлять особый клинический интерес [33].

В литературе описаны результаты и других экспериментальных исследований, продемонстрировавших протективные эффекты мелатонина на ишемизированный миокард путем активации рецепторов MT1 и MT2, в большинстве из которых использовали лузиндол как неспецифический блокатор рецепторов мелатонина [34].

Клинические исследования, продемонстрировавшие протективные эффекты мелатонина при ишемическом повреждении миокарда, немногочисленны. Опубликованы результаты небольшого клинического исследования Padideh G, et al., включавшего 40 пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Кратковременное применение мелатонина приводило к статистически значимому снижению таких кардиоспецифических биомаркеров повреждения миокарда, как тропонин Т и креатинкиназа-МВ. Авторы предположили, что мелатонин можно рассматривать как безопасный вспомогательный препарат, как дополнение к стандартному лечению после первичного ЧКВ с целью снижения сердечно-сосудистых осложнений [35].

В исследование Dominguez-Rodriguez A, et al., было включено 146 пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, которым во время проведения ЧКВ внутривенно или внутрикоронарно вводили мелатонин. Все больные были разделены на три группы в зависимости от времени, прошедшего от появления первых симптомов до начала ЧКВ: первая группа (136±23 мин), вторая (196±19 мин) и третья (249±41 мин). Размер некроза миокарда оценивали через неделю после ЧКВ с помощью магнитно-резонансной томографии. Оказалось, что размер ИМ был значительно меньше у пациентов, получавших мелатонин, по сравнению с плацебо (14,6±14,2 vs 24,9±9,0%; p=0,003), а раннее назначение мелатонина способствовало ограничению зоны некроза [28].

Известно, что степень ОС, воспаления и апоптоза велики не только при ишемическом повреждении, но и после реперфузии миокарда. Исследование Dwaich KH, et al. было посвящено изучению защитной роли мелатонина у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, и поиску ответа на вопрос, является ли этот эффект дозозависимым. Участники исследования были рандомизированы на три группы, в первой группе суточная доза мелатонина составила 10 мг, во второй 20 мг, третья группа была контрольной. У пациентов, получавших мелатонин, наблюдалось достоверное

увеличение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), связанное со значительным снижением частоты сердечных сокращений по сравнению с группой контроля. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение плазменных уровней сердечного тропонина I, ИЛ-1β, индуцибельной NO-синтазы и фермента каспазы-3, причем более значимое снижение регистрировалось в группе, получавших высокую суточную дозу мелатонина [36].

Мелатонин и атеросклероз

Атеросклероз — хроническое заболевание сосудов, развитие которого ассоциируется с воспалением и дисфункцией эндотелия [37, 38]. Воспаление зачастую предшествует разрыву нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ), что, в свою очередь, лежит в основе патогенеза острых сердечно-сосудистых событий, включая ИМ, инсульт и тромбоз периферических артерий [39-41]. В моделях атеросклероза *in vitro* было показано, что воспаление гладких мышц сосудистой стенки — ключевой патогенетический фактор на всех стадиях атеросклеротического процесса — индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как ФНО-α [42]. Модели атеросклероза на животных позволили оценить этиологическую роль питания и факторов окружающей среды в патофизиологии заболевания. Мыши с "нокаутом" аполипопротеина (апо) Е являются наиболее широко используемой моделью атеросклероза [43], т.к. имеют более высокий уровень общего холестерина в плазме крови, и через несколько недель после рождения у них развиваются тяжелые атеросклеротические поражения. Кроме того, дефицит апо Е сопровождается изменением содержания холестерина в макрофагах, что приводит к стимуляции секреции цитокинов и протеаз, вызывая воспаление и деградацию внеклеточного матрикса [44]. В некоторых исследованиях было показано, что мелатонин предотвращает прогрессирование атеросклероза путем воздействия на различные сигнальные пути. Мелатонин облегчает экспрессию и активацию киназы легких цепей миозина путем ингибирования фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase), включая киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK — extracellular signal-regulated kinase) и N-концевую киназу c-Jun (JNK — c-Jun N-terminal kinase). Киназа легких цепей миозина представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина, что приводит к уменьшению размеров эндотелиальных клеток и, соответственно, увеличению межклеточного пространства, способствуя проникновению липидов в субэндотелиальный слой. Кроме того, ERK-стимулированная активация киназы легких цепей миозина имеет решающее значение для функционирования инициируемых фактором роста или интегрином путей, ведущих к миграции клеток [45]. Мелатонин подавляет сборку инфламмасомы NLRP3, что впоследствии приводит к снижению секреции воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1β. Этот эффект мелатонина может быть опосредован его способностью улавливать свободные радикалы и активировать митофагию [46]. Мелатонин ингибирует систему TLR4/NF-κB (Toll-like receptor 4 — толл-подобный рецептор 4/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — ядерный фактор "каппа-би"), что приводит к улучшению липидного обмена, уменьшению дисфункции эндотелия сосудов и воспаления, что, в свою очередь, способствует подавлению прогрессирования атеросклероза [47]. Мелатонин ослабляет ФНО-α-индуцированное воспаление гладкомышечных клеток за счет снижения экспрессии молекулы-1 адгезии клеток сосудов (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) и активации NF-κB в результате ингибирования фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы p38. Кроме того, мелатонин ингибирует индуцированную фактором роста тромбоцитов (PDGF-BB — platelet-derived growth factor-BB) пролиферацию гладкомышечных клеток, регулируя путь рапамицина у млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin). Эти противовоспалительные и антипролиферативные эффекты мелатонина приводят к уменьшению повреждения АСБ у мышей с дефицитом апоЕ [42]. Мелатонин способствует поддержанию стабильности АСБ за счет увеличения фосфорилирования Akt (RAC-альфа — серин/треонин-протеинкиназа) и транскрипционной активации специфичного белка 1 (Sp1 — specificity protein 1), способствующего экспрессии пролил-4-гидроксилазы α1 (P4Hα1 — prolyl-4-hydroxylase α1), ключевого внутриклеточного фермента, который отвечает за биосинтез всех типов коллагенов [48]. Кроме того, мелатонин стабилизирует подверженные разрыву уязвимые бляшки, благодаря снижению провоспалительной поляризации макрофагов [43]. Таким образом, мелатонин уменьшает размер и уязвимость АСБ за счет активации различных сигнальных путей и поддерживает митохондриальный гомеостаз, что приводит к ингибированию ОС и воспаления.

Мелатонин и сердечная недостаточность (СН)

СН остается глобальной проблемой здравоохранения вследствие высокой распространенности и неблагоприятного прогноза [49]. СН чаще всего является осложнением ишемической болезни сердца. Несмотря на определенные успехи в разработке эффективных методов лечения СН, наблюдаемые в последние годы, необходимы дальнейшие исследования по определению новых терапевтических подходов для предотвращения прогрессирования СН и восстановления функции сердца.

В исследовании Dominguez-Rodriguez A, et al. была продемонстрирована взаимосвязь между уровнем циркулирующего мелатонина и ремоделированием ЛЖ у больных ИМ в анамнезе: у пациентов с признаками ремоделирования ЛЖ наблюдался более низкий уровень мелатонина. Таким образом, уровень циркулирующего мелатонина был предложен в качестве независимого предиктора ремоделирования ЛЖ при ИМ [50]. В экспериментальной работе Simko F, et al. было показано, что при СН, вызванной изопротеренолом, мелатонин замедляет ремоделирование миокарда, снижает смертность и увеличивает продолжительность жизни. По мнению авторов, этот эффект мелатонина связан с ингибированием ОС и снижением уровня нерастворимого и общего коллагена, а также с предотвращением альтерации β-тубулина в ЛЖ [51]. Мелатонин также способствует уменьшению индуцированной изопротеренолом митохондриальной дисфункции в КМЦ путем увеличения активности 2,3-циклического нуклеотид 3-фосфодиэстеразы (CNPase — 2,3-Cyclic-nucleotide 3-phosphodiesterase), что предотвращает чрезмерную проницаемость митохондрий при острой СН [52]. Мелатонин уменьшает повреждение сердечной мышцы, вызванное ОС, что обусловлено повышением активности сердечной Na^+, K^+-АТФазы и кальциевой АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA — Sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase), снижением активности миелопероксидазы, экспрессии каспазы-3 и кавеолина-3, а также глутатиона и малонового диальдегида в сердечной мышце [18]. Таким образом, антиоксидантные свойства мелатонина и его модулирующая роль в отношении функции сердечно-сосудистой системы рассматриваются как механизмы, посредством которых мелатонин уменьшает выраженность СН вследствие ишемии миокарда.

Мелатонин индуцирует активацию микроРНК miR-200a-NF-E2 фактора 2 (Nrf2) в КМЦ, что приводит к секреции в жировой ткани C1q/связанного с фактором некроза опухоли белка 3 (CTRP3 — C1q/tumor necrosis factor-related protein 3). Поскольку дефицит CTRP3 ассоциируется с повышенным ОС и апоптозом клеток в КМЦ, увеличение секреции CTRP3 под влиянием мелатонина может уменьшить выраженность СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ при ожирении [53]. Исследования Лисковой Ю. В. и др. продемонстрировали, что мелатонин оказывает кардиопротективное действие в экспериментальных моделях СН [54, 55]. Мелатонин регулирует гомеостаз внеклеточного матрикса в миокарде ЛЖ за счет восстановления баланса между экспрессией матриксной металлопротеиназы 1 типа (MMP-1 — matrix metalloproteinase-1) и иммуноглобулина 1 Т-лимфоцитов (TIM-1 — T-cell immunoglobulin 1) [54]. Кроме того, было показано, что мелатонин подавляет апоптоз и предотвращает гипертрофию КМЦ в миокарде ЛЖ в экспериментальной модели крыс с СН [55].

Заключение

ССЗ остаются одними из ведущих причин смертности во всем мире. Был проведен систематизированный обзор результатов исследований кардиопротективных свойств мелатонина и возможного его использования в лечении и профилактике ССЗ. Так, в ряде исследований было показано, что мелатонин способен стимулировать естественную антиоксидантную защиту организма. Имеются доказательства влияния мелатонина на различные патологические состояния, сопряженные с воспалением, а именно: описано прямое влияние на отдельные компоненты воспалительной реакции, изменение иммунной реактивности. В литературе встречаются результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших протективные эффекты мелатонина на ишемизированный миокард путем активации рецепторов MT1 и MT2, при этом клинические исследования немногочисленны. Мелатонин уменьшает размер и уязвимость АСБ. По нашему мнению, приведенные результаты исследований позволяют предположить, что мелатонин может быть дополнительным эффективным средством в лечении и профилактике ССЗ, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

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

Литература/References

1. 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.
2. Budnevsky AV, Malysh EY. Clinico-pathogenetic relationship of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiia. 2017;57(4):89-93. (In Russ.) Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2017;57(4):89-93. doi:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
3. Rajani NB, Giannakopoulos G, Filippidis FT. Job insecurity, financial difficulties and mental health in Europe. Occupational Medicine. 2016;66(8):681-3. doi:10.1093/occmed/kqw111.
4. Burchakov DI, Uspenskaya YU. Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii. 2017;4(2):67-73. (In Russ.) Бурчаков Д. И., Успенская Ю. Б. Антиоксидантный, противовоспалитель-

ный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. Журнал неврологии и психиатрии. 2017;4(2):67-73. doi:10.17116/jnevro20171174267-73.
5. Melatonin: prospects for clinical use. Eds. Rapoport SI M.: IMA-PRESS, 2012, p. 176. (In Russ.) Мелатонин: перспективы применения в клинике. Под ред. Рапопорта С. И. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. с. 176. ISBN: 978-5-904356-14-9.
6. Singhana K, Apaijai N, Chattipakorn SC, et al. Roles of melatonin and its receptors in cardiac ischemia — reperfusion injury. Cell Mol Life Sci. 2018;75(22):4125-49. doi:10.1007/s00018-018-2905-x.
7. dos Santos GB, Rodrigues MJM, Gonçalves EM, et al. Melatonin reduces oxidative stress and cardiovascular changes induced by stanozolol in rats exposed to swimming exercise. Eurasian J Med. 2013;45(3):155. doi:10.5152/eajm.2013.33.
8. Zhong J, Liu Y. Melatonin and age-related cardiovascular diseases. Aging Medicine. 2018;1(2):197-203. doi:10.1002/agm2.12036.
9. Vasendin DV. Medical and biological effects of melatonin: some results and perspectives of the study. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2016;55(3):171-8. (In Russ.) Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016;55(3):171-8.
10. Venegas C, García JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. J Pineal Res. 2012;52(2):217-27. doi:10.1111/j.1600-079x.2011.00931.x.
11. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 2018;175(16):3190-9. doi:10.1111/bph.14116.
12. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018;3(5):16-21. (In Russ.) Семёнова Н. В., Мадаева И. М., Колесникова Л. И. Инсомния и циркадные ритмы мелатонина у женщин в менопаузе. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018;3(5):16-21. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.2.
13. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. Angiogenesis. 2020;23(2):91-104. doi:10.1007/s10456-019-09689-7.
14. Dominguez-Rodriguez A. Melatonin in cardiovascular disease. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(11):1593-6. doi:10.1517/13543784.2012.716037.
15. Rahbarghazi A, Siahkouhian M, Rahbarghazi R, et al. Role of melatonin in the angiogenesis potential; highlights on the cardiovascular disease. J Inflam. 2021;18(4):2021. doi:10.1186/s12950-021-00269-5.
16. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, et al. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. Int J Exp Pathol. 2007;88(1):19-29. doi:10.1111/j.1365-2613.2006.00512.x.
17. She M, Deng X, Guo Z, et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. Pharmacol Res. 2009;59(4):248-53. doi:10.1016/j.phrs.2009.01.005.
18. Sehirli AO, Koyun D, Tetik S, et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. J Pineal Res. 2013;55(2):138-48. doi:10.1111/jpi.12054.
19. Mukherjee D, Roy SG, Bandyopadhyay A, et al. Melatonin protects against isoproterenol-induced myocardial injury in the rat: antioxidative mechanisms. J Pineal Res. 2010;48(3):251-62. doi:10.1111/j.1600-079x.2010.00749.x.
20. Rahim I, Sayed RK., Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2021;394(2):261-77. doi:10.1007/s00210-020-01972-5.
21. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, et al. Anti-iflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-5 methoxykynuramine (AMK) in macrophages. J Neuroimmynol. 2005;165(1-2):139-49. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.05.002.
22. Budnevskiy AV, Tsvetikova LN, Ovsyannikov ES, et al. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologiya. 2016;26(3):372-8. (In Russ.) Будневский А. В., Цветикова Л. Н., Овсянников Е. С. и др. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016;26(3):372-8. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378.
23. Tsvetikova LN, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, et al. Melatonin: Possibilities for use in the treatment of asthma. Terapevticheskii Arkhiv. 2017;89(3):112-5. (In Russ.) Цветикова Л. Н., Будневский А. В., Овсянников Е. С. и др. Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы. Терапевтический архив. 2017;89(3):112-5. doi:10.17116/terarkh2017893112-115.
24. Arushanyan EB, Naumov SS. Anti-nflammatory potential of melatonin. Klinicheskaya medicina. 2013;92(7):18-21. (In Russ.) Арушанян Э. Б., Наумов С. С. Противовоспалительные возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013;92(7):18-21.
25. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;59(1):4-6. doi:10.1080/10408398.2018.1487927.
26. Yang CH, Xu JH, Ren QC, et al. Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis. J Pineal Res. 2019;67(1):e12569. doi:10.1111/jpi.12569.
27. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory programming in homeostasis and disease. Biomolecules. 2020;10(9):1211. doi:10.3390/biom10091211.
28. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, et al. Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with angioplasty trial). Am J Cardiol. 2017;120(4): 522-6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.018.
29. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, et al. Anti-inflammatory effects of melatonin in obesity and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20(5):45. doi:10.1007/s11906-018-0842-6.
30. Sahna E, Parlakpinar H, Turkoz Y, et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. Physiol Res. 2005;54(5):491-5.
31. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. Br J Pharmacol. 2018;175(16):3263-80. doi:10.1111/bph.13950.
32. Sallinen P, Manttari S, Leskinen H, et al. The effect of myocardial infarction on the synthesis, concentration and receptor expression of endogenous melatonin. J Pineal Res. 2007;42(3):254-60. doi:10.1111/j.1600-079x.2006.00413.x.

33. Stroethoff M, Behmenburg F, Spittler K, et al. Activation of melatonin receptors by ramelteon induces cardioprotection by postconditioning in the rat heart. Anesth Analg. 2018;126(6):2112-5. doi:10.1213/ane.0000000000002625.
34. Tsibulnikov SYu, Gorbunov AS, Prokudina ES, et al. Melatonin and its role in regulating heart resistance to ischemia and reperfusion. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2020;64(1):142-6. (In Russ.) Цибульников С. Ю., Горбунов А. С., Прокудина Е. С. и др. Мелатонин и его роль в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(1):142-6. doi:10.25557/0031-2991.2020.01.142-146.
35. Ghaeli P, Vejdani S, Ariamanesh A, et al. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. Iran J Pharm Res. 2015;14(3):851-5.
36. Dwaich KH, Al-Amran FG, Al-Sheibani BI, et al. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. Int J Cardiol. 2016;221:977-86. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.108.
37. Briasoulis A, Tousoulis DS, Androulakis E, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. Recent Pat Cardiovasc Drug Disc. 2012;7(1):21-32. doi:10.2174/157489012799362386.
38. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. Science. 2013;339(6116):166-72. doi:10.1126/science.1230720.
39. Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization. Circ Res. 2014;114(1):214-26. doi:10.1161/circresaha.114.302355.
40. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. Can J Cardiol. 2011;27(2):174-82. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.040.
41. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. Cardiovasc Pathol. 2013;22(1):16-8. doi:10.1016/j.carpath.2012.03.001.
42. Li HY, Leu YL, Wu YC, et al. Melatonin inhibits in vitro smooth muscle cell inflammation and proliferation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. J Agric Food Chem. 2019;67(7):1889-901. doi:10.1021/acs.jafc.8b06217.
43. Ding S, Lin N, Sheng X, et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor RORalpha-dependent manner. J Pineal Res. 2019;67(2):e12581. doi:10.1111/jpi.12581.
44. Sasso GL, Schlage WK, Boué S, et al. The Apoe$^{-/-}$ mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction. J Transl Med. 2016;14(1):146. doi:10.1186/s12967-016-0901-1.
45. Cheng X, Wan Y, Xu Y, et al. Melatonin alleviates myosin light chain kinase expression and activity via the mitogen-activated protein kinase pathway during atherosclerosis in rabbits. Mol Med Rep. 2015;11(1):99-104. doi:10.3892/mmr.2014.2753.
46. Ma S, Chen J, Feng J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via Mitophagy activation and NLRP3 Inflammasome inhibition. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/9286458.
47. Hu ZP, Fang XL, Fang N, et al. Melatonin ameliorates vascular endothelial dysfunction, inflammation, and atherosclerosis by suppressing the TLR4/NF-kappaB system in high-fat-fed rabbits. J Pineal Res. 2013;55(4):388-98. doi:10.1111/jpi.12085.
48. Li H, Li J, Jiang X, et al. Melatonin enhances atherosclerotic plaque stability by inducing prolyl-4-hydroxylase alpha1 expression. J Hypertens. 2019;37(5):964-71. doi:10.1097/hjh.0000000000001979.
49. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol. 2014;63(12):1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
50. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Arroyo-Ucar E, et al. Decreased level of melatonin in serum predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. J Pineal Res. 2012;53(3):319-23. doi:10.1111/j.1600-079x.2012.01001.x.
51. Simko F, Bednarova KR, Krajcirovicova K, et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure. J Pineal Res. 2014;57(2):177-84. doi:10.1111/jpi.12154.
52. Odinokova I, Baburina Y, Kruglov A, et al. Effect of melatonin on rat heart mitochondria in acute heart failure in aged rats. Int J Mol Sci. 2018;19(6):1555. doi:10.3390/ijms19061555.
53. Liu Y, Li LN, Guo S, et al. Melatonin improves cardiac function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. Redox Biol. 2018;18:211-21. doi:10.1016/j.redox.2018.07.007.
54. Liskova Iu V, Salikova SP, Stadnikov AA. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. Kardiologiia. 2014;54(9):52-6. (In Russ.) Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина. Кардиология. 2014;54(9):52-6.
55. Liskova IuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Structural reorganization of the myocardium in ovariectomized rats with experimental heart failure after melatonin administration. Morfologiia. 2013;144(5):25-9. (In Russ.) Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Структурная реорганизация миокарда овариэктомированных крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении мелатонина. Морфология. 2013;144(5):25-9.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3129.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3129
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертонии

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С.

ФГБУ "Национально-исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Обзор посвящен симпатолитикам нового поколения — селективным агонистам I1-имидазолиновых рецепторов. Представлен анализ российских и зарубежных исследований, результаты которых убедительно свидетельствуют о том, что этот класс препаратов не только обеспечивает адекватный и долгосрочный контроль артериального давления, но и обладает рядом положительных метаболических эффектов: способствует понижению инсулинорезистентности (снижению веса) и обладает органопротективными свойствами (улучшает функции эндотелия, способствует регрессу гипертрофии левого желудочка сердца, снижению микроальбуминурии). При этом селективные агонисты I1-имидазолиновых рецепторов значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для симпатолитиков старого поколения. Этот класс препаратов неизменно находит свое место в российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии.

Ключевые слова: агонисты имидазолиновых рецепторов, инсулинорезистентность, антигипертензивный эффект, метаболические эффекты, органопротекция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/10-2021
Рецензия получена 15/11-2021
Принята к публикации 18/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3129. doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension

Nebieridze D. V., Safaryan A. S.
National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review is devoted to selective I1-imidazoline-receptor agonists. An analysis of Russian and foreign studies is presented, the results of which indicate that this drug class not only provides adequate and long-term control of blood pressure, but also has a number of favorable metabolic effects. Therefore, it contributes to reducing insulin resistance (weight loss) and has organ protective properties (endothelial function improvement, left ventricular hypertrophy regression, microalbuminuria reduction). At the same time, selective I1-imidazoline-receptor agonists are much less likely to cause side effects characteristic of old-generation sympatholytic agents. This class of drugs is invariably included in Russian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension.

Keywords: imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effect, metabolic effects, organ protection.

Relationships and Activities: none.

Nebieridze D. V.* ORCID: 0000-0002-5265-3164, Safaryan A. S. ORCID: 0000-0002-6104-8388.

*Corresponding author:
dneberidze@gnicpm.ru

Received: 30/10-2021
Revision Received: 15/11-2021
Accepted: 18/11-2021

For citation: Nebieridze D. V., Safaryan A. S. Place of imidazoline receptor agonists in the treatment of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3129. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3129

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АИР — агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, ИР — инсулинорезистентность, МС — метаболический синдром, СНС — симпатическая нервная система, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор активатора плазминогена.

Введение

Одним из самых серьезных расхождений между европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) является вопрос о месте агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР). В европейских рекомендациях вообще отсутствует упоминание об АИР как среди основных, так и дополнительных классов

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: dneberidze@gnicpm.ru
Тел.: +7 (985) 338-51-55
[Небиеридзе Д. В.* — д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-5265-3164, Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388].

препаратов в лечении АГ [1]. Комментируя новые европейские рекомендации по АГ 2018г, российские эксперты подчеркивают необходимость применения АИР при метаболическом синдроме (МС) и инсулинорезистентности (ИР) [2]. Не случайно, в новых российских рекомендациях, несмотря на отсутствие данного класса препаратов среди основных, пациентам с МС или ожирением для лечения АГ при недостаточной эффективности классических комбинаций рекомендуется моксонидин в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками [3, 4].

Одним из первых классов антигипертензивных препаратов (АГП), применявшихся в клинической практике, были препараты центрального действия. Это было естественно, поскольку симпатической нервной системе (СНС) придавалось большое значение в патогенезе АГ еще со времен нейрогенной теории Ланга Г.Ф. Доказано, что длительное повышение тонуса СНС приводит к поражению органов-мишеней у пациентов с АГ [5], поэтому ранняя коррекция состояния СНС обоснована патогенетически. Однако длительное использование симпатолитиков первого поколения (клонидин, метилдопа, резерпин) для антигипертензивной терапии не оправдало себя, поскольку они часто вызывают такие серьезные побочные эффекты, как сонливость, депрессия, сексуальные расстройства и феномен рикошета. В связи с этим их в основном применяют либо при гипертонических кризах [3], либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

Тем не менее, понимание важной роли СНС в генезе АГ настолько проникло в сознание медицинской общественности, что попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались, и их появление ожидалось с большим интересом. Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация СНС приводит не только к повышению артериального давления (АД), но и к ряду других негативных эффектов: гипертрофии миокарда, дисфункции эндотелия, активации тромбоцитов, ИР и дислипидемии, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [6]. Поэтому создание новых, эффективных и безопасных препаратов центрального действия имело значение не только с точки зрения адекватного контроля АД, но и коррекции метаболических нарушений и органопротекции.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных АИР открылась перспектива появления новых, эффективных и безопасных симпатолитиков. Было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках [7, 8]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что эти рецепторы реагируют не на катехоламины, а на химические соединения, сходные с имидазолином, поэтому они получили название имидазолиновых рецепторов. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности H^+/Na^+-насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

АИР имеют строение, схожее с имидазолином, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. В первом случае они уменьшают симпатическую активность, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов, активности ренин-ангиотензиновой системы и обратному всасыванию соли и воды. Благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами, например, с $\alpha 2$, вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия (рисунок 1). Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией $\alpha 2$-адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты $\alpha 2$-адренорецепторов [8].

Данные российских и зарубежных исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности АИР, сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представителей основных классов АГП. У них отсутствует эффект ускользания — развития толерантности к лечению. АИР хорошо переносятся, поскольку, как уже было сказано выше, в терапевтических дозах не связываются с другими типами адренергических рецепторов [9-11]. Появление селективных АИР стало вторым рождением класса АГП центрального действия (симпатолитиков) в лечении АГ. Таким образом, после долгого перерыва симпатолитики вновь вошли в кардиологическую практику [12].

Методологические подходы

В период с января по сентябрь 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: imidazoline receptor agonists, insulin resistance, antihypertensive effects, metabolic effects, organoprotection. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до сентября 2021г.

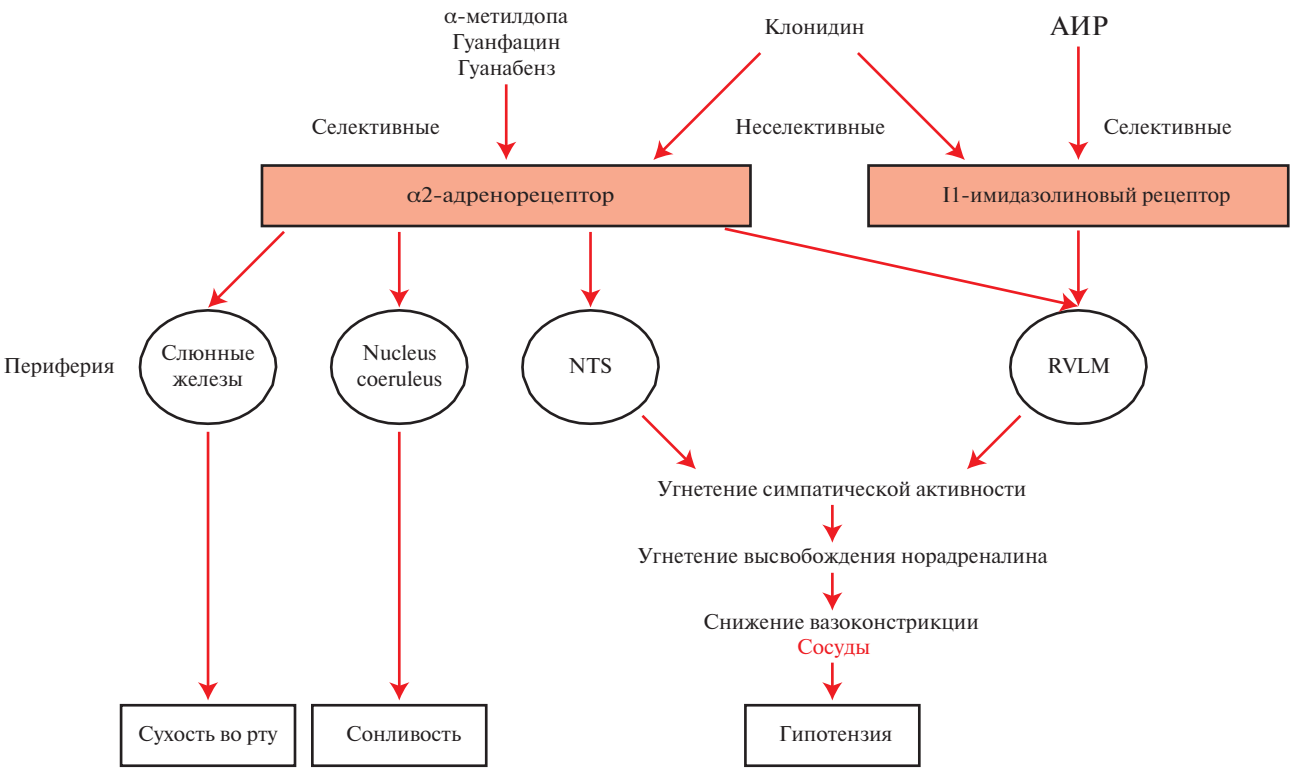


Рис. 1 Механизмы действия АИР.
Примечание: Nucleus coeruleus — голубое ядро, NTS — nucleus tractus solitarii (ядро солитарного тракта), RVLM — rostral ventro-lateral medulla (ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга).

Метаболические эффекты

Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Известно, что имидазолиновые рецепторы регулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, что обусловливает дополнительные плейотропные эффекты АИР относительно углеводного обмена [13]. Одним из механизмов положительного влияния АИР на углеводный обмен является их способность индуцировать экспрессию β-субъединиц рецепторов инсулина и белка IRS-1 (insulin receptor substrate-1) в тканях, что сопровождается улучшением функции сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [14]. В классическом исследовании Haenni A, et al. с применением метода эугликемического клэмп-теста получены наиболее убедительные результаты по влиянию АИР на ИР. Установлено, что моксонидин снижает ИР [15]. Снижение ИР — важная особенность действия моксонидина помимо ведущего антигипертензивного эффекта. На базе НМИЦ ТПМ было проведено исследование по влиянию моксонидина на ИР у пациентов с мягкой и умеренной АГ и компенсированным сахарным диабетом (СД) 2 типа. Результаты исследования подтвердили, что моксонидин снижает ИР [9]. После 3-месячного лечения моксонидином уровни инсулина и глюкозы в крови, определяемые через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста на толерантность к глюкозе), достоверно снижались. Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина.

В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ [10] с участием 202 пациентов с ИР изучали влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы. Прием моксонидина способствовал снижению уровня глюкозы натощак, ИР, веса пациентов, а также повышению скорости утилизации глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выраженно, чем на фоне метформина, но значимо снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов. Эти эффекты селективных АИР доказаны и в ряде международных исследований. Целью крупного многоцентрового наблюдательного международного исследования MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic Syndrome

population) была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина у пациентов с АГ и МС [16]. В исследование были включены мужчины и женщины (50,2 и 49,8%, соответственно) с признаками абдоминального ожирения и АГ I-III ст. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Моксонидин назначали в дозе 0,2-0,4 мг ежедневно в монотерапии (20%) или в комбинации (80%), когда предшествовавшая антигипертензивная терапия была недостаточной для достижения целевых значений АД. Систолическое и диастолическое АД снижалось, в среднем, на 24,5±14,3 и 12,6±9,1 мм рт.ст., соответственно. Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. была достоверно (p<0,001) выше среди более молодых пациентов, женщин в постменопаузе и пациентов, получавших монотерапию. Отмечена также благоприятная динамика уровня глюкозы в плазме натощак (от 6,8 до 6,2 ммоль/л) и триглицеридов (от 2,4 до 2,0 ммоль/л). В испанском исследовании проводилась оценка эффективности моксонидина в группе амбулаторных пациентов с ожирением и АГ, плохо контролируемой при стандартной антигипертензивной терапии. Проводился анализ контроля АД после добавления моксонидина в дозе 0,4 мг к проводимой ранее терапии у 112 пациентов с ожирением (у 25 из них был СД 2 типа). В результате исследования отмечено выраженное снижение систолического и диастолического АД, в среднем, на 23,0 и 12,9 мм рт.ст. Заслуживают внимания данные о динамике клиренса креатинина. У пациентов с исходной гиперфильтрацией в результате лечения моксонидином отмечено достоверное снижение клиренса креатинина, что, возможно, объясняется снижением массы тела. В то же время было показано, что моксонидин характеризуется очень хорошей переносимостью и небольшим количеством лекарственных взаимодействий. Таким образом, данное исследование еще раз показало эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями [17]. Представленные выше данные свидетельствуют о важных положительных метаболических эффектах АИР и характеризуют их как один из предпочтительных классов АГП при МС. Не случайно, еще в 2007г в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР были отнесены к лучшему классу АГП по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [18].

Органопротекция

Результаты ряда исследований свидетельствуют о различных органопротективных эффектах АИР. В одном из них было показано, что моксонидин может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Данный эффект был установлен при лечении больных АГ моксонидином в течение 6 мес. [19]. Уменьшение гипертрофии левого желудочка было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Влияние моксонидина на миокард может быть объяснено активацией имидазолиновых рецепторов, локализующихся в сердце, регуляцией процессов апоптоза и стабилизацией дезоксирибонуклеиновой кислоты [20]. В другом исследовании был установлен нефропротективный эффект АИР. В группе больных эссенциальной АГ и микроальбуминурией (n=56) оценивалась эффективность монотерапии моксонидином. Пациенты получали препарат в дозе 0,3-0,4 мг/сут. в течение 6 мес. Моксонидин способствовал достоверному снижению АД, уменьшению выраженности альбуминурии, концентрации тромбомодулина плазмы крови и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Динамику уровней этих маркеров авторы исследования объясняли нормализацией состояния эндотелия на фоне лечения [21]. Моксонидин в малых дозах может замедлить развитие гломерулосклероза [22]. Нефропротективный эффект моксонидина отмечен, в т.ч. у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа [23].

Еще одним свойством АИР, имеющим важное клиническое значение, является улучшение эндотелиальной функции. Как известно, дисфункция эндотелия лежит в основе развития атеросклероза. В связи с этим коррекция дисфункции эндотелия может расцениваться как антиатергенный эффект. Такой эффект в комбинации с антигипертензивным действием может обеспечить значимое снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при длительной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить состояние эндотелия, служит фибринолитическая активность плазмы крови. Известно, что нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом тканевого активатора плазминогена и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности и повышению риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне терапии моксонидином у пациентов с АГ установлено достоверное снижение уровня PAI-1, обусловленное, возможно, уменьшением ИР и активности симпатоадреналовой системы [24]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина — гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение уровня тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные АИР не только обеспечивают адекватный и долгосрочный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических и органопротективных эффектов. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечается, что важное свойство моксонидина заключается в положительном влиянии на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Моксонидин обладает и органопротективным действием: уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает микроальбуминурию. Несмотря на отсутствие в рекомендациях данного класса препаратов среди основных, в отличие от других классов препаратов для моксонидина не проводились исследования с использованием жестких конечных точек, нет оснований для отмены такой терапии пациентам, которые уже получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости. Согласно российским рекомендациям, моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с МС или ожирением в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, антагонистами кальция и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций. Абсолютными противопоказаниями к назначению АИР являются синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 уд./мин, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, острый коронарный синдром.

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

Литература/References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
2. Nebieridze DV, Gapon LI, Rotar OP, et al. European recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in 2018: comments of the specialists of the Russian Heart Society. Arterial hypertension. 2018;24(6):602-22. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Гапон Л. И., Ротарь О. П. и др. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества. Артериальная гипертензия. 2018;24(6):602-22. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-6-602-622.
3. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. 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.
5. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular disease. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26(2):S24-8.
6. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J. 1998;19(F):F14-8.
7. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. J Pharmacol Exp Ther. 1984;230(1):232-36.
8. Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazoline — guanidinique: un concept en evolution. Lettre du Pharmacol. 1989;6:3-5.
9. Nebieridze DV, Britov AN, Aparina TV, et al. Moxonidine — the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. Cardiology. 1999;39(1):43-7. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Британов А. Н., Апарина Т. В.и др. Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертонии и метаболических нарушениях. Кардиология. 1999;39(1):43-7.
10. Chazova IE, Almazov VA, Shlyakhto EV. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. Clinical Cardiology Reviews. 2007;(9):36-47. (In Russ.) Чазова И. Е., Алмазов В. А., Шляхто Е. В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование АЛМАЗ. Обзоры Клинической кардиологии. 2007;(9):36-47.
11. Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertens. 1991;9;983-6. doi:10.1097/00004872-199111000-00001.
12. Nebieridze DV, Kamyshova TV. Imidazoline receptor agonists: do we all know about their capabilities? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2012;8(2):233-6. (In Russ.) Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В. Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):233-6. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-233-236.
13. Rosen P, Ohly P, Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat. J Hypertens Suppl. 1997;15(1):S31-8. doi:10.1097/00004872-199715011-00004.
14. Zhernakova YV, Chazova IE. Features of the treatment of arterial hypertension in perimenopausal women. Systemic hypertension. 2014;11(1):5-10. (In Russ.) Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Особенности лечения артериальной гипертонии у женщин

в перименопаузе. Системные гипертензии. 2014;11(1):5-10. doi:10.26442/SG28999.
15. Haenni A, Lithell HO. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistent hypertensives. J Hypertens. 1999;17(3):S29-35.
16. Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. Intern J Hypertens. 2013;1-9. doi:10.1155/2013/541689.
17. Abellan J, Leal M, Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. Kidney Int. 2005;67 (Suppl. 93):S20-4. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09305.x.
18. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25(6):1105-87. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
19. Haczynski J, Spring A, Przewlocka-Kosmala M, Flasinski J. Effect of moxonidine on left ventricular hyperthrophy in hypertensive patients. J. Clin. Basic Cardiol. 2001;4(1):61-5.
20. Paquette PA, Duguay D, El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. Br J Pharmacol. 2008;153(3):459-67. doi:10.1038/sj.bjp.0707588.
21. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? J Am Soc Nephrol. 2001;12(3):602-5. doi:10.1681/ASN.V123602.
22. Amman K, Rump LC, Simonavicience A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. J Am Soc Nephrol. 2000;1:1469-78. doi:10.1681/ASN.V1181469.
23. Ametov AS, Demidova TY, Smagina LV. The cardio- and nephroprotective effects of the imidazoline receptor agonist moxonidine in the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004;7(4):8-13. (In Russ.) Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Кардио- и нефропротективные эффекты агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2004;7(4):8-13. doi:10.14341/DM200448-13.
24. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Drugs and Therapy. 1998;12:463-7. doi:10.1023/a:1007702132210.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3152.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3152
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО “Нижфарм” (группа компаний STADA). Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

Для цитирования: Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19. Итоги совещания Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3152. doi:10.15829/1728-8800-2021-3152

Рукопись получена 29.11.2021
Принята к публикации 01.12.2021

CC BY 4.0

The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of JSC “Nizhpharm” (STADA Group of companies). The opinion of the members of the Expert Council may not coincide with the opinion of STADA.

For citation: The possibilities of using antiplatelet agents during and after COVID-19 disease. Results of the Expert Council meeting. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3152. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3152

Received: 29.11.2021
Accepted: 01.12.2021

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала самой масштабной проблемой начала XXI века. COVID-19 характеризуется не только осложненным течением и высокой смертностью больных, имеющих сопутствующие заболевания или факторы их развития, но и влияет на развитие патологий различного генеза после выписки из стационара. Последствия воздействия инфекции на организм могут сохраняться в течение недель и даже месяцев, поэтому отмечается частая повторная обращаемость за внеплановой медицинской помощью, включающая повторные госпитализации. По данным международного регистра АКТИВ [1], наиболее частыми причинами обращений являются неконтролируемая артериальная гипертензия, дестабилизация хронической ишемической болезни сердца и/или декомпенсация сахарного диабета 2 типа. В постгоспитальном периоде также отмечается высокий уровень летальности 1,9% в первые 3 мес. наблюдения.

Хотя пандемия продолжается и были опубликованы несколько руководств от авторитетных профессиональных сообществ [2-7], современные рекомендации по лечению COVID-19 не дают врачам ответа на все возможные вопросы в отношении использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в числе препаратов антиагрегантной терапии.

Компания STADA как один из лидеров российского фармацевтического рынка уделяет большое внимание помощи пациентам с COVID-19 и ее последствиями[1]. По инициативе компании и при научной и организационной поддержке ФГБУ “Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины” Минздрава России и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний состоялось заседание Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая АСК, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания.

В обсуждении приняли участие эксперты различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная медицина, гематология, клиническая фармакология, реанимация и интенсивная терапия), имеющие клинический опыт лечения пациентов с COVID-19: **Драпкина О. М.**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦТ ТПМ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, **Бурячковская Л. И.**, д.б.н., в.н.с., руководитель группы механизмов тромбообразования Института экс-

[1] Входит в ТОП10 фармацевтических компаний в РФ по данным продаж за период январь-сентябрь 2021г согласно IQVIA databases. Retail, Public, DLO, RLO (excluding food supplements and diagnostic agents), TRD Prices.

периментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии, **Вавилова Т. В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, **Карпов Ю. А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НМИЦ кардиологии, **Ломакин Н. В.**, д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ЦКБ с поликлиникой управления делами Президента России, главный внештатный специалист-кардиолог управления делами Президента России, **Мартынов А. И.**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, **Ройтман Е. В.**, д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, **Сычев Д. А.**, д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корр. РАН, ректор РМАНПО.

В итоге заседания эксперты пришли к следующему общему мнению:

1. У пациентов с имеющимися ССЗ, определяющими показания к приему АСК, следует рассмотреть возможность продолжения приема препарата во время COVID-19 и после перенесенного заболевания. При этом необходимо мотивировать к приему АСК пациентов, которые перенесли инфекцию и по каким-то причинам не получают этот антиагрегант.

2. У пациентов с развившимся ССЗ во время COVID-19 следует руководствоваться актуальными рекомендациями научных сообществ [8-10]. При этом следует выбирать антитромботические стратегии с учетом повышенного ишемического и тромботического риска, а также межлекарственного взаимодействия. Необходимо рассматривать инфекционный процесс как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. У стационарных пациентов использование АСК на фоне COVID-19 способствует сокращению сроков госпитализации и летальности. Может быть рассмотрен вопрос о добавлении АСК к стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов низкого риска геморрагических осложнений при отсутствии противопоказаний[2]. Для решения этого вопроса целесообразно использование специальных шкал (например, HAS-BLED).

4. У амбулаторных пациентов, не получающих по той или иной причине антикоагулянты, возможно назначение АСК в минимально возможной дозе 75 мг с целью снижения риска осложнений и неблагоприятных исходов[2]. Необходимо тщательно взвесить соотношение пользы терапии и возможного риска геморрагических осложнений.

5. У пациентов без ССЗ, перенесших COVID-19 и не получающих АСК, следует пересмотреть основания к назначению препарата, принимая во внимание факт перенесенного инфекционного заболевания как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска[2]. Для расчета глобального сердечно-сосудистого риска в этом случае рекомендовано пользоваться альтернативными сердечно-сосудистыми шкалами, учитывающими протромботический и провоспалительный статус пациента (например, Reynolds Score http://www.reynoldsriskscore.org/).

Во время встречи был обсужден вопрос совместного применения АСК и антикоагулянтов. С целью снижения риска кровотечений рекомендовано использование минимально возможной дозы АСК (75 мг) и применение ингибиторов протонной помпы.

Поскольку повреждение вирусом кишечника может привести к нарушению всасывания лекарственных препаратов, эксперты сошлись во мнении, что по возможности следует отдавать предпочтение препаратам, всасывающимся преимущественно в желудке, например, АСК без кишечнорастворимой оболочки.

Полный текст резолюции, отражающей общий взгляд научного сообщества на возможность более широкого применения препаратов АСК у пациентов с COVID-19, опубликован в журнале “Терапия” [11].

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО “Нижфарм” (группа компаний STADA). Мнение участников Совета экспертов может не совпадать с мнением компании STADA.

[2] Не является показанием для назначения лекарственных препаратов АСК в РФ.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
2. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
3. Drapkina OM, Gambaryan MG, Gorny BE, et al. Health promotion and prevention of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2605. (In Russ.) Драпкина О. М., Гамбарян М. Г., Горный Б. Э. и др. Укрепление здоровья и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии и самоизоляции. Консенсус экспертов Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2605. doi:10.15829/1728-8800-2020-2605.
4. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2567. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi:10.15829/1728-8800-2020-2567.
5. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2601. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2601. doi:10.15829/1728-8800-2020-2601.
6. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин 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(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
7. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Sivtseva MG, et al. COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2585. (In Russ.) Драпкина О. М., Самородская И. В., Сивцева М. Г. и др. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585.
8. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
9. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
10. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затейщиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
11. Resolution of the Council of Experts on the exchange of scientific experience in the use of antiplatelet agents, including acetylsalicylic acid, as a prevention of arterial vascular complications of COVID-19 in different periods of the disease. Therapy. 2021;9:113-24. (In Russ.) Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. Терапия. 2021;9:113-24. doi:10.18565/therapy.2021.9.113-124.

Телзап® АМ
АМЛОДИПИН + ТЕЛМИСАРТАН

Телзап® ПЛЮС
ГИДРОХЛОРОТИАЗИД + ТЕЛМИСАРТАН

Телзап®
ТЕЛМИСАРТАН

Санофи — №1 среди производителей телмисартанов в России[1]



Жизнь пациента — ценность![2–4]

Телзап® — лидер по рекомендациям среди врачей[5]

Телзап® — это широкий спектр дозировок и форм выпуска[6–8]

Телзап® — это качество от одного из ведущих[9] европейских производителей[7, 10]

1. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам периода январь–апрель 2021 года корпорация Санофи занимает позицию №1 по объему продаж в таблетках среди лекарственных препаратов, содержащих телмисартан (МНН телмисартан, гидрохлоротиазид + телмисартан и амлодипин + телмисартан) [Эл. ресурс] // URL: https:// docsfera.ru/upload/pdf/sanofi_leader_2021_04_28.pdf. (дата последнего доступа: 20.07.2021). 2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», на российском фармацевтическом рынке по итогам периода январь–апрель 2021 года корпорация Санофи занимает позицию №3 по объему продаж в рублях в оптовых ценах. [Эл. ресурс] // URL: https://docsfera.ru/upload/pdf/sanofi_top_3_iqvia_2021_04.pdf (дата последнего доступа: 20.07.2021). 3. ONTARGET Investigators // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 1547–1559 (исследование ОНТАРГЕТ // Мед. журнал Новой Англии. — 2008. — Т. 358. — С. 1547–1559). 4. TRANSCEND Investigators // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 1174–1183 (исследование ТРАНСЦЕНД // Ланцет. — 2008. — Т. 372. — С. 1174–1183). 5. По данным PrindexTM на первый квартал 2021 года, препараты группы Телзап занимают первое место в рейтинге назначений препаратов, содержащих телмисартан в моноформе и в комбинации с амлодипином и/или гидрохлоротиазидом, в коммерческом сегменте совокупно врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена [Эл. ресурс] // URL: https://docsfera.ru/upload/pdf/ipsos_telzap_prescriptions_q1_2021_full.pdf (дата последнего доступа: 20.07.2021). 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® (ЛП-№(000065)-(РГ-RU) от 28.05.2020). 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-№(000182)-(РГ-RU) от 30.03.2021. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® АМ ЛП-005472 от 20.09.2019. 9. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО)» «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ» корпорация Санофи входит в топ-3 по объему продаж в оптовых ценах по состоянию на апрель 2021 года. [Эл. ресурс] // URL: https://docsfera.ru/upload/pdf/ sanofi_top_3_iqvia_2021_04.pdf (дата последнего доступа: 20.07.2021). 10. Государственный реестр лекарственных средств [Эл. ресурс] // https://goo.su/67f5 (дата последнего доступа: 20.07.2021).

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
АО «Санофи Россия», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, www.sanofi.ru.
MAT-RU-2102912 – 1.0 – 07/2021.

SANOFI

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 30.11.2001г. (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 8'2021 Часть 2

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

Заместители главного редактора
Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322
Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458
Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь
Кутишенко 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
Галявич 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
Джиоева 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
Ойноткинова 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 *Метельская В. А.* (Москва, Россия)
Корректор *Чекрыгина Л. Л.* (Москва, Россия)
Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.* (Москва, Россия)
Шеф-редактор *Родионова Ю. В.* (Москва, Россия)

Адрес Редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru
Тел. +7 (499) 553 67 78

Издательство: ООО "Силицея-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 8'2021 Part 2

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

Deputy Chief Editors
Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

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

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

Editorial Board
Josef S. Alpert (Tuson, 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. Buziashvili (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

Биобанкирование

Ершова А. И., Иванова А. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома — 127

Баранова Е. Е., Федулова К. Д., Глотов А. С., Ижевская В. Л.
Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки — 135

Сотникова Е. А., Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И., Иванова А. А., Колчина М. А., Куценко В. А., Скрипникова И. А., Драпкина О. М.
Использование данных биобанков в изучении генетической архитектуры остеопороза и разработке шкал генетического риска — 149

Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н.
Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии — 158

Сорокина А. Г., Орлова Я. А., Григорьева О. А., Новоселецкая Е. С., Басалова Н. А., Александрушкина Н. А., Виговский М. А., Кириллова К. И., Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Данилова Н. В., Дьячкова У. Д., Федотов Д. А., Акопян А. А., Какоткин В. В., Асратян Д. А., Акопян Ж. А., Ефименко А. Ю.
Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении — 164

Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Блохина А. В., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Лимонова А. С., Сметнев С. А., Скирко О. П., Шальнова С. А., Метельская В. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Популяционно-нозологический исследовательский биобанк “НМИЦ ТПМ”: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации — 176

Табаков В. Ю.
Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований — 191

Гненная Н. В., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Лысенко И. Б., Камаева И. А., Кит О. И.
Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой — 198

Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Юркина Н. О., Бутенко М. Г., Постникова Т. Б., Беспалова О. Н., Глотов А. С.
Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками — 207

Contents

Biobanking

Ershova A. I., Ivanova A. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome — 127

Baranova E. E., Fedulova K. D., Glotov A. S., Izhevskaya V. L.
Guidelines for genetic testing of healthy adults who deposit samples and related data in bioresource collections and biobanks — 135

Sotnikova E. A., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Ershova A. I., Ivanova A. A., Kolchina M. A., Kutsenko V. A., Skripnikova I. A., Drapkina O. M.
Biobank data for studying the genetic architecture of osteoporosis and developing genetic risk scores — 149

Umpeleva T. V., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N.
Biobank as a key component of supporting research in phthisiology and infectious diseases — 158

Sorokina A. G., Orlova Ya. A., Grigorieva O. A., Novoseletskaya E. S., Basalova N. A., Alexandrushkina N. A., Vigovsky M. A., Kirillova K. I., Balatsky A. V., Samokhodskaya L. M., Danilova N. V., Dyachkova U. D., Fedotov D. A., Akopyan A. A., Kakotkin V. V., Asratyan D. A., Akopyan Zh. A., Efimenko A. Yu.
Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging — 164

Kopylova O. V., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z., Blokhina A. V., Borisova A. L., Kondratskaya V. A., Limonova A. S., Smetnev S. A., Skirko O. P., Shalnova S. A., Metelskaya V. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.
Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information — 176

Tabakov V. Yu.
Management of biobanking for medical genetics research — 191

Gnennaya N. V., Timofeeva S. V., Sitkovskaya A. O., Novikova I. A., Lysenko I. B., Kamaeva I. A., Kit O. I.
Creation of a collection of blood samples of patients with multiple myeloma — 198

Pachulia O. V., Illarionov R. A., Vashukova E. S., Yurkina N. O., Butenko M. G., Postnikova T. B., Bespalova O. N., Glotov A. S.
Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management — 207

Романюк С. А., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Апалько С. В., Полковникова И. А., Щербак С. Г.
Оптимизация условий хранения РНК в биобанке, а также методов ручного и автоматизированного выделения РНК из цельной крови и лейкоцитарной фракции
217

Кондрацкая В. А., Покровская М. С., Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Лимонова А. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
Влияние преаналитических переменных на качество внеклеточной ДНК. Биобанкирование материала для выделения внеклеточной ДНК
225

Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2021 году
233

Организация здравоохранения

Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н., Бойцов С. А., Иванова Е. С., Каприн А. Д., Куняева Т. А., Лавренова Е. А., Ливзан М. А., Маев И. В., Раковская Ю. С., Самородская И. В., Чесникова А. И., Шепель Р. Н.
Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2
245

Romanyuk S. A., Popov O. S., Sushentseva N. N., Apalko S. V., Polkovnikova I. A., Shcherbak S. G.
Optimization of RNA storage in a biobank, as well as methods for manual and automated isolation of RNA from whole blood and leukocyte fraction
217

Kondratskaya V. A., Pokrovskaya M. S., Doludin Yu. V., Borisova A. L., Limonova A. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
Influence of preanalytical variables on the quality of cell-free DNA. Biobanking of cell-free DNA material
225

Information

Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2021
233

Healthcare management

Drapkina O. M., Drozdova L. Yu., Avdeev S. N., Boytsov S. A., Ivanova E. S., Kaprin A. D., Kunyaeva T. A., Lavrenova E. A., Livzan M. A., Mayev I. V., Rakovskaya Y. S., Samorodskaya I. V., Chesnikova A. I., Shepel R. N.
Outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2
245

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3123.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3123
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома

Ершова А. И.[1], Иванова А. А.[1], Киселева А. В.[1], Сотникова Е. А.[1], Мешков А. Н.[1,2], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Растущая распространенность метаболических заболеваний требует поиска новых подходов к их профилактике и лечению. С каждым годом совершенствуются методы генной диагностики, которые позволяют идентифицировать лиц с наибольшим генетическим риском развития ожирения, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и метаболического синдрома. В группах высокой наследственной предрасположенности возможно более раннее интенсивное профилактическое вмешательство. Шкалы генетического риска (ШГР) — один из основных инструментов современной генной диагностики. Они формируются на основании данных крупномасштабных исследований с участием сотен тысяч пациентов, в которых анализируются миллионы вариантов нуклеотидных последовательностей. Анализ биологических образцов такого количества пациентов стал возможным благодаря развитию биобанкирования, обеспечивающего единые стандарты сбора и хранения биообразцов. Масштабы генетических исследований, а вместе с ними и предсказательная точность ШГР, постоянно увеличиваются. Накоплено значительное количество научных данных, которые демонстрируют повышение эффективности профилактических мероприятий при использовании ШГР для стратификации риска. Это дает основания предполагать, что ШГР в обозримом будущем займут свое место в клинических рекомендациях и станут применяться в популяционных масштабах для выявления лиц с высокой наследственной предрасположенностью к развитию метаболического синдрома и его компонентов.

Ключевые слова: метаболические заболевания, сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, шкала генетического риска, биобанк, GWAS (genome-wide association study).

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/11-2021
Рецензия получена 15/11-2021
Принята к публикации 22/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Ершова А. И., Иванова А. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3123. doi:10.15829/1728-8800-2021-3123

From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome

Ershova A. I.[1], Ivanova A. A.[1], Kiseleva A. V.[1], Sotnikova E. A.[1], Meshkov A. N.[1,2], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

The growing prevalence of metabolic disorders creates an increasing demand for novel approaches to their prevention and therapy. Novel genetic diagnostic technologies are developed every year, which makes it possible to identify people who are at the highest genetic risk of diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic syndrome. Early intervention strategies can be used to prevent metabolic disorders in this group of people. Genetic risk scores (GRSs) are a powerful tool to identify people with a high genetic risk. Millions of genetic variants are analyzed in genome-wide association studies in order to combine them into GRSs. It has become possible to store and process such huge amounts of data with the help of biobanks, where biological samples are stored according to international standards. Genetic studies include more and more people every year that increases the predictive power of GRSs. It has already been demonstrated that the use of GRSs makes future preventive measures more effective. In the near future, GRSs are likely to become part of clinical guidelines so that they can be widely used to identify people at high risk for metabolic syndrome and its components.

Keywords: metabolic disorders, diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, genetic risk score, biobank, GWAS (genome-wide association study).

Relationships and Activities: none.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ivanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2812-959X, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: annaivanova12121@yandex.ru
Тел.: +7 (926) 214-74-68

[Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Иванова А. А.* — ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — м.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru

Received: 09/11-2021
Revision Received: 15/11-2021
Accepted: 22/11-2021

For citation: Ershova A. I., Ivanova A. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. From biobanking to personalized prevention of obesity, diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3123. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3123

ВНП — варианты нуклеотидных последовательностей, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СД-2 — СД 2 типа, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, $СТБ_{ИМТ}$ — СТБ с поправкой на ИМТ, ФР — факторы риска, ШГР — шкала генетического риска, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой), GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MODY — Maturity Onset Diabetes of the Young (сахарный диабет взрослого типа у молодых).

Введение

Распространенность таких метаболических заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа (СД-2) и ожирение, с каждым годом растет и в последние десятилетия обретает характер пандемии. По данным Всемирной организации здравоохранения с 1975 по 2016гг распространенность ожирения утроилась и в настоящее время составляет ~39% среди взрослых >18 лет [1]. СД страдают >422 млн человек во всем мире, в 2019г >1,5 млн смертей было обусловлено непосредственно СД [2]. СД-2 и ожирение могут выявляться по отдельности, но в большинстве случаев ожирение выступает основным фактором риска развития СД-2. По данным исследований MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) и NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) до 41% новых случаев СД-2 обусловлены ожирением, что говорит о тесной этиологической и патогенетической связи этих заболеваний [3]. Совокупность метаболических нарушений, включающая инсулинорезистентность, ожирение, повышение уровня триглицеридов в крови, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, в сочетании с повышенным уровнем артериального давления объединяются в понятие метаболического синдрома (МС) [4]. Метаболические нарушения — известный фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний. При СД риск развития сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2 раза [5]. По данным метаанализа с участием >300 тыс. человек, при ожирении риск развития сердечно-сосудистых событий повышается на 81% [6].

На протяжении нескольких десятилетий изучается вклад генетики в развитие метаболических заболеваний. Вклад наследуемости в ожирение, характеризуемое индексом массы тела (ИМТ) или соотношением окружностей талии и бедер (СТБ), составляет, соответственно, 40-70% [7, 8] и 30-60% [9, 10]. Наследуемость СД-2 оценивается в 36-72% [11, 12]. Ожирение, СД-2 относятся к многофакторным заболеваниям, однако в настоящее время известен целый ряд моногенных форм, диагностика которых уже вошла в современные клинические рекомендации.

Существенный вклад наследственности в развитие МС делает необходимым выявление лиц с высоким генетическим риском с целью как можно более ранней профилактики метаболических нарушений. Описаны доказательства эффективности подобного подхода в отношении ишемической болезни сердца. По данным исследования Damask A, et al. (2020), риск развития больших сердечно-сосудистых событий достоверно ассоциируется с высоким генетическим риском, рассчитанным на основании шкалы, включающей >6 млн вариантов генов — отношение рисков (ОР) составило 1,59 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-1,96) [13]. При этом в группе наиболее высокого риска наблюдался наибольший эффект от применения гиполипидемических препаратов группы ингибиторов PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) — ОР 0,61 (95% ДИ: 0,45-0,84).

Диагностика полигенных форм метаболических заболеваний требует больших ресурсов и затрат. Для поиска генетических полиморфизмов, которые вносят вклад в развитие тех или иных заболеваний, проводятся исследования с применением полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study — GWAS) [14]. Значительное число GWAS основываются на содержащихся в биобанках генетических данных пациентов. Преимущественно на основании результатов GWAS формируются шкалы генетического риска (ШГР), включающие в себя варианты нуклеотидных последовательностей (ВНП), которые в совокупности вносят наибольший риск в развитие патологии. Подобные исследования проводятся и в отношении МС, СД-2, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других патологий, которые обсуждаются ниже.

Цель обзора — определение места генодиагностики в профилактике МС и его компонентов. Большое внимание в обзоре уделено эффективности применения ШГР для стратификации генетического риска, а также роли биобанкирования в формировании и валидации ШГР.

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): метаболические заболевания, сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, шкала генетического риска, биобанк, GWAS, metabolic disorders, diabetes mellitus, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, genetic risk score, biobank. Глубина поиска охватывает весь период публикаций по анализируемой теме до октября 2021г.

Молекулярно-генетическая диагностика метаболических нарушений в современных клинических рекомендациях

В последних версиях клинических рекомендаций по диагностике и лечению СД-2, ожирения, НАЖБП все больше внимания уделяется возможностям генетических методов, которые позволяют оценить наследственную предрасположенность к развитию той или иной патологии. На данном этапе рекомендации преимущественно сосредоточены вокруг моногенных форм заболеваний, однако внедрение ШГР в рутинную клиническую практику в обозримом будущем представляется весьма вероятным [15].

СД

Наиболее подробно персонализированные подходы обсуждаются в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA — American Diabetes Association), опубликованных в 2020г [16]. Роль генетического тестирования особенно велика в диагностике моногенных форм СД, т.к. до сих пор значительная часть случаев моногенного СД не выявляется в связи со схожестью клинических проявлений СД-2 и моногенных форм. При этом тактика ведения при данных патологиях часто различается, что делает верный диагноз принципиально важным. При диабете MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young — сахарный диабет взрослого типа у молодых)-2 прием пероральной противодиабетической терапии неэффективен, в то время как при MODY-1 или MODY-3 даже небольшие дозы препаратов сульфонилмочевины обеспечивают полный контроль над заболеванием [17, 18].

Генетическое тестирование не рекомендуется проводить всем лицам с клиническими проявлениями СД в качестве скрининга, поскольку данный метод по настоящее время остается достаточно затратным. Предлагается применять его лишь после выявления пациентов с наибольшей вероятностью диагноза моногенного СД. К ним относятся все дети, у которых СД был диагностирован в первые 6 мес. жизни, а также дети с проявлениями СД, у которых не определяются аутоантитела к островковым клеткам [19]. В других случаях при подозрении на моногенный СД следует использовать специальный MODY-калькулятор и лишь затем назначать генетическое исследование [20].

Еще одна возможность для применения методов генетического анализа — определение наследственных дефектов, которые приводят к недостоверным результатам анализа на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Их причиной могут быть различные нарушения в структуре гемоглобина [16].

При СД-2 генетические методы все еще не рекомендуются в качестве рутинных методов стратификации риска развития этого заболевания, однако имеются предпосылки к разработке ШГР, при помощи которых будет возможно раннее выявление лиц с высоким риском развития СД-2. В рекомендациях Эндокринологического общества по диагностике и лечению СД от 2019г подробно описаны препятствия на пути к созданию универсальных шкал, которые объединяли бы в себе клинические и генетические данные. Упоминается, что ШГР важны не только для стратификации риска СД, но и для изменения отношения пациентов к образу жизни и контролю заболевания [21]. Ниже в обзоре обсуждаются наиболее значимые работы в данной области.

НАЖБП

Риск развития НАЖБП повышен у пациентов с СД-2 и МС. В большинстве случаев НАЖБП является следствием длительно персистирующих метаболических нарушений, однако большую роль в ее развитии также играет генетическая предрасположенность. Выявлены несколько генов, ВНП в которых ассоциированы с высокой вероятностью развития этой патологии. Наиболее часто встречающиеся мутации обнаруживаются в генах *PNPLA3* и *TM6SF2*. В соответствии с клиническими рекомендациями EASL–EASD–EASO (European Association for the Study of the Liver — European Association for the Study of Diabetes — European Association for the Study of Obesity) от 2016г, у пациентов с подозрением на генетическую этиологию НАЖБП рекомендуется проводить генетический анализ [22]. Рутинное генетическое обследование не рекомендуется.

Ожирение

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ожирением подчеркивается важность установления этиологии ожирения, в частности выявление генетических факторов риска развития данной патологии [23]. Генетическая этиология ожирения наиболее вероятна, если заболевание развилось в детском возрасте или если оно имеется у других членов семьи. В настоящее время выявлено множество генетических вариантов, ответственных за развитие моногенных форм морбидного ожирения, и еще большее количество ВНП, повышающих полигенный риск развития ожирения. Например,

до 6% случаев ожирения среди детей и взрослых приходится на мутации в гене *MC4R* [24].

ШГР метаболических нарушений и персонализированная профилактика

Роль биобанкирования в разработке ШГР

За последние десятилетия значительно увеличилось количество данных о генетических механизмах развития многих распространенных заболеваний. Не последнюю очередь в этом сыграло создание сети биобанков по всему миру. Биобанк — это место организованного хранения биологического материала и данных, которые в настоящее время или в будущем могут быть использованы в клинических исследованиях [25]. Для достоверности результатов будущих работ крайне важно, чтобы процедуры сбора, обработки, транспортировки и хранения биоматериалов проводились в строгом соответствии с международными стандартами [26]. Биобанк может содержать образцы тысяч или сотен тысяч пациентов. На основании этих данных возможно планирование генетических исследований, огромный масштаб которых несопоставим с ранее доступными объемами информации. Один из наиболее известных биобанков, UK Biobank, содержит образцы 500 тыс. пациентов, включенных в период с 2006 по 2010гг. С тех пор за пациентами продолжается непрерывное наблюдение, данные биобанка постоянно дополняются [27].

В России биобанкирование также активно развивается. Один из биобанков, соответствующих мировым стандартам биобанкирования, — биобанк ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ). На август 2021г биобанк НМИЦ ТПМ содержит биообразцы >54 тыс. человек, и коллекция образцов непрерывно пополняется [28]. В современном мире развитие персонализированной медицины, разработка ранней генетической диагностики заболеваний немыслима без создания сети биобанков всероссийского и даже всемирного масштаба. Информационные технологии позволяют обрабатывать все большие объемы данных, что открывает возможности для запуска все более масштабных проектов.

Благодаря наличию платного доступа к данным большинства крупнейших биобанков, существуют примеры успешного анализа информации из биобанков разных стран. В недавнем исследовании Sakaue S, et al. (2020) анализировались данные 675898 пациентов из британского UK Biobank, японского BioBank Japan и финского FinnGen [29]. При помощи ШГР оценивалось влияние генетической предрасположенности к ожирению на продолжительность жизни. Интересно, что высокие показатели ШГР ожирения имели значительное влияние на продолжительность жизни лиц, чьи образцы хранились в UK Biobank и FinnGen (ОР=1,07; 95% ДИ: 1,05-1,09 и 1,06; 95% ДИ: 1,04-1,08; $p=1,7\times10^{-11}$ и $1,5\times10^{-8}$, соответственно), в то время как для образцов японского биобанка влияние оказалось менее значимым (ОР=1,01; 95% ДИ: 1,00-1,02; $p=9,5\times10^{-8}$). Это может быть связано с тем, что у лиц из японского биобанка средний ИМТ < на 4 кг/м^2. Полученные данные ярко демонстрируют необходимость создания национальных биобанков и сравнения результатов для разных этнических популяций.

Предпосылки к внедрению ШГР в клиническую практику

В настоящее время генетические методы исследования занимают все более уверенные позиции в международных клинических рекомендациях благодаря крупномасштабным исследованиям, которые раскрывают потенциал генетической диагностики в клинической практике. В них демонстрируется, каким образом генетические данные могут дополнять информацию о риске развития метаболических нарушений и какими еще возможностями обладают методы генетической диагностики. Например, опубликованная в 2019г ШГР для предсказания риска развития ожирения, состоящая из 2,1 млн ВНП, основана на данных >300 тыс. пациентов UK Biobank [30]. Применение данной ШГР позволило определить, что полигенный риск может быть эквивалентен риску развития ожирения при редких моногенных мутациях. У 10% лиц с наибольшим генетическим риском по данной ШГР риск развития ожирения был в 25 раз больше, чем у 10% лиц с наименьшей предрасположенностью к развитию ожирения. Также было доказано, что определение генетического риска в раннем детстве позволяет с высокой точностью предсказать развитие ожирения в возрасте 18 лет: при сравнении младенцев с наиболее высоким и низким генетическим риском и одинаковой массой тела при рождении оказалось, что в 18 лет разница в средней массе тела между указанными группами составила 12 кг. В другом исследовании на основе выборки из UK Biobank был проведен GWAS, в результате которого была сформирована ШГР СТБ с поправкой на ИМТ ($СТБ_{ИМТ}$) из 346 ВНП, и было показано, что наследуемость и эффекты вариантов сильнее выражены у женщин, чем у мужчин: ШГР объясняла 3,9% и 3% вариабельности $СТБ_{ИМТ}$, соответственно. У 5% носителей аллелей с наибольшим увеличивающим $СТБ_{ИМТ}$ эффектом вероятность того, что СТБ превысит характерные для МС пороговые значения, была в 1,62 раза выше, чем у 5% носителей аллелей с наименьшим увеличивающим $СТБ_{ИМТ}$ эффектом [10]. В исследовании Liu W, et al. (2021), также основанном на данных UK Biobank, продемонстрирована эффективность

ШГР СД [31]. Анализ генетических данных 274029 участников показал, что тщательный отбор ВНП позволяет разрабатывать шкалы риска, которые обладают достоверной прогностической ценностью (площадь под кривой (AUC)=0,795; 95% ДИ: 0,790-0,800). При помощи генетического анализа были выявлены 30, 12 и 7% пациентов с риском СД, повышенным в 5, 6 и 7 раз, соответственно. В работе Mahajan A, et al. (2018) на основе GWAS была создана ШГР из 136795 ВНП, которая была применена на выборке из UK Biobank (n=441894). AUC С-статистики составила 66%. Лица с показателями в верхних 2,5% распределения ШГР имели повышенный в 3,4 раза и 9,4 раза риск СД-2 по сравнению с участниками исследования, соответствующими показателям ШГР ниже медианы и 2,5 перцентиля, соответственно [32]. При использовании этой ШГР в метанализе GWAS (n=1407282) было показано, что у лиц с наивысшим значением ШГР (90-100% процентиль) был самый высокий риск развития СД-2 (отношение шансов=5,21, 95% ДИ: 4,94-5,49) по сравнению с контрольной группой (0-10% процентиль) [33].

В другом исследовании была разработана мета-ШГР из 1692 ВНП, включающая в себя 17 ШГР для фенотипов, ассоциированных с СД-2 и факторами риска атеросклероза (СД-2, HbA_{1c}, уровни глюкозы крови через 2 ч после еды, глюкозы и инсулина натощак, уровни холестерина общего и в составе липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, систолическое и диастолическое артериальное давление, окружность талии и бедер, ИМТ, рост, курение) [34]. ШГР была обучена на выборке UK Biobank из 47981 человек и валидирована на 303053 участниках (ОР для СД-2 =1,32 (95% ДИ: 1,29-1,35) на стандартное отклонение мета-ШГР). Добавление мета-ШГР ко всем общепринятым факторам риска (ФР) значительно увеличивало AUC с 0,850 (95% ДИ: 0,843-0,856) до 0,854 (95% ДИ: 0,848-0,860) ($p<0,001$). Добавление мета-ШГР ко всем стандартным ФР значительно повысило точность переклассификации (net reclassification improvement) на 11,8%, 95% ДИ: 9,2-14,2%. Согласно результатам исследования, подход, который объединяет несколько ШГР в одну мета-ШГР, улучшает ее предсказательную способность [34]. Часто в клинических исследованиях сравнивается эффективность стратификации риска при помощи ШГР и традиционных ФР. В недавнем исследовании анализировалась точность оценки риска развития СД-2 с использованием ШГР и определения ИМТ и веса при рождении [35]. Проводился анализ данных 172239 взрослых, которые смогли сообщить специалистам свой вес при рождении и 287203 человек, которые указали свой вес в возрасте 10 лет. Комбинированная оценка риска включала в себя ИМТ при рождении, возраст и генетический риск. Оказалось, что при комбинированной оценке риска развития СД-2 с использованием генетических данных и традиционных ФР, оценка была наиболее точной. Отношение шансов в 99-м перцентиле при использовании только ШГР, только ИМТ и при комбинированной оценке составило 3,99, 7,84 и 9,38 среди мужчин и 3,94, 9,1 и 10,27 среди женщин, соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что применение комбинированной оценки риска позволяет наиболее эффективно выявлять пациентов с экстремально высокой предрасположенностью к развитию СД-2. Авторы отмечают, что подобный подход необходимо опробовать и в стратификации риска других распространенных заболеваний.

ШГР являются перспективным инструментом для разработки персонализированных подходов к ведению пациента. Они позволяют не только предсказать риск развития той или иной патологии, но и определить, насколько эффективными будут профилактические меры у разных людей. В масштабном исследовании, основанном на данных 276096 пациентов из UK Biobank, ШГР из 2996760 ВНП, ассоциированных с риском развития СД-2, использовалась для контроля эффективности изменения образа жизни у различных групп пациентов [36]. Оказалось, что у 1% пациентов с наибольшим риском развития СД изменение образа жизни сопровождалось снижением абсолютного риска на 12,4% (95% ДИ: 10,0-14,9%), в то время как у пациентов с наименьшим генетическим риском профилактические меры привели к снижению риска всего на 2,8% (95% ДИ: 2,3-3,3%).

В исследовании Hardy D, et al. (2021) при помощи ШГР из 16495 ВНП оценивалось, как различные типы питания (“западная” диета, здоровая диета и диета, богатая молочными продуктами высокой жирности) влияют на вероятность развития МС в зависимости от индивидуальной предрасположенности [37]. В анализ был включен 10681 пациент из более раннего исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [38]. Оказалось, что молочная диета обладает наибольшими протективными свойствами в отношении МС, при этом протективный эффект наиболее выражен в нижнем терциле ШГР (относительный риск=0,47; 95% ДИ: 0,33-0,66; $p\leqslant0,001$). Риск развития МС в группе “западной” диеты был наиболее высоким вне зависимости от генетической предрасположенности (относительный риск составил 1,52, 1,7 и 1,67 для 1, 2 и 3 терцилей ШГР, соответственно).

При помощи ШГР возможно оценить не только эффективность профилактического вмешательства, но и потенциальный эффект от медикаментозной терапии. В работе Li JH, et al. (2021) было показано, что у пациентов с более высоким генетическим риском развития СД-2 наблюдается луч-

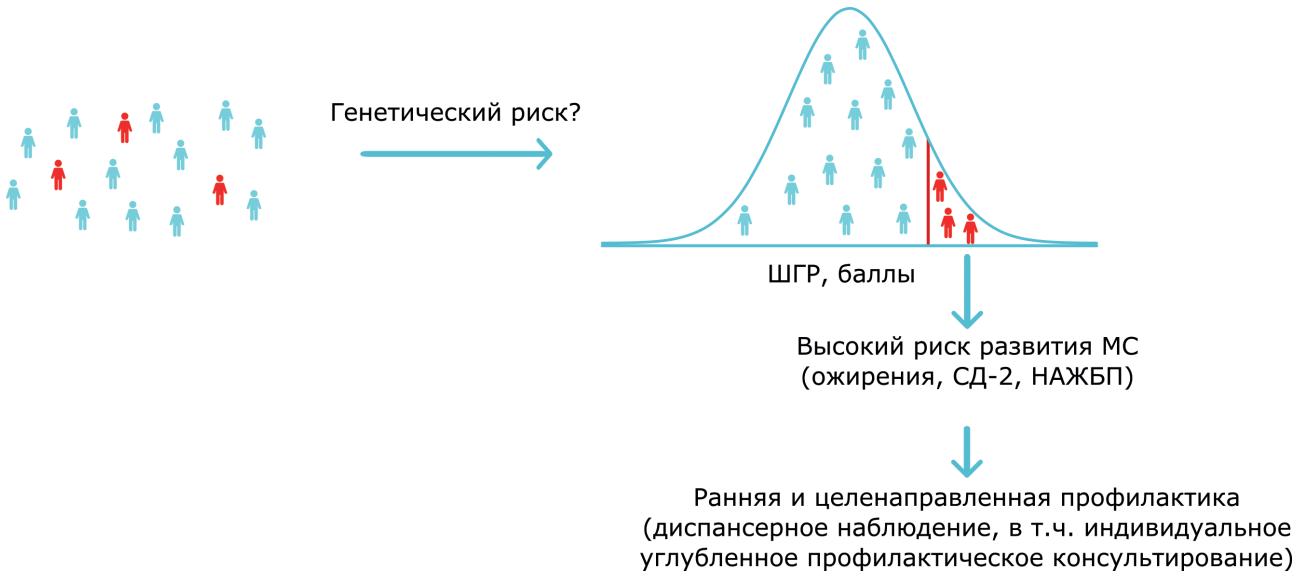


Рис. 1 Алгоритм проведения профилактических вмешательств на основании оценки полигенного риска МС и его компонентов.

ший ответ на терапию препаратами сульфонилмочевины, чем у лиц с низким генетическим риском [39]. Среди 2228 пациентов, средний возраст которых составил 59,7 лет, средний генетический риск развития СД-2 составил 74,92 (разброс среди участников от 53,29 до 93,08). При увеличении риска на одно стандартное отклонение при терапии препаратами сульфонилмочевины наблюдалось дополнительное снижение уровня HbA_{1c} на 0,063% (p=0,02).

Результаты представленных исследований демонстрируют возможность проведения ранних и целенаправленных профилактических вмешательств при выявлении лиц с высокой предрасположенностью к развитию МС или его компонентов. ШГР в настоящее время применяются лишь в рамках научных исследований, однако уже сейчас можно предположить, какие возможности откроются для персонализированной профилактики метаболических заболеваний с внедрением ШГР в клиническую практику. При оценке полигенного риска развития МС на уровне популяции можно будет выделить группу лиц, нуждающуюся в ранней и целенаправленной профилактике МС (рисунок 1). Оценка полигенного риска должна быть проведена в молодом возрасте, желательно еще до воздействия традиционных ФР [15]. В соответствии с действующими нормативными документами по диспансеризации лица с высоким полигенным риском развития МС потенциально могут быть отнесены ко II группе здоровья и нуждаются в диспансерном наблюдении врачом-терапевтом с проведением индивидуального углубленного профилактического консультирования [40]. Профилактическое консультирование должно быть расширено по вопросам профилактики ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов. В данной группе должно быть рассмотрено расширение обследования на предмет выявления имеющихся метаболических нарушений, в частности, оценка липидного спектра, а не только уровня общего холестерина. Важным аспектом профилактики у лиц с полигенным риском развития заболевания является разработка подходов к грамотному предоставлению информации о наличии у пациента наследственной предрасположенности к болезни, направленному на побуждение пациента к коррекции образа жизни.

Заключение

В последние десятилетия можно наблюдать значительное ускорение внедрения генетических методов диагностики в клиническую практику. Во многих клинических рекомендациях делается акцент на необходимости проведения генетического тестирования при подозрении на моногенные формы ожирения, СД-2, НАЖБП. Все более широкое применение находят ШГР: имеются предпосылки к созданию шкал, которые обладают дополнительной прогностической ценностью по сравнению с традиционными ФР развития метаболических заболеваний. Более того, появляются данные о повышении эффективности профилактических мероприятий в группах высокого полигенного риска благодаря применению ШГР. В перспективе ожидается внедрение в клиническую практику полигенной оценки риска МС и его компонентов, чему способствует развитие сети биобанков по всему миру и накопление больших массивов генетических данных. Все более масштабные генетические исследования дают больше информации о наследственной предрасположенности к развитию МС,

что позволяет развивать и совершенствовать персонализированные подходы к профилактике данного заболевания.

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

Литература/References

1. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO. https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. (08 November 2021).
2. World Health Organization. Diabetes. WHO. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. (08 November 2021).
3. Cameron NA, Petito LC, McCabe M, et al. Quantifying the sex-race/ethnicity-specific burden of obesity on incident diabetes mellitus in the United States, 2001 to 2016: MESA and NHANES. J Am Heart Assoc. 2021;10(4):e018799. doi:10.1161/JAHA.120.018799.
4. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/. (08 November 2021).
5. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
6. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300000 persons. Arch Intern Med. 2007;167(16):1720-8. doi:10.1001/archinte.167.16.1720.
7. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
8. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet. 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
9. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2019;28(1):166-74. doi:10.1093/hmg/ddy327.
10. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, et al. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. Obes Res. 1998;6(6):383-92. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00369.x.
11. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia. 1992;35(11):1060-7. doi:10.1007/BF02221682.
12. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. Twin Res Hum Genet. 2015;18(6):762-71. doi:10.1017/thg.2015.83.
13. Damask A, Steg PG, Schwartz GG, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. Circulation. 2020;141(8):624-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434.
14. Frayling TM. Genome-wide association studies: the good, the bad and the ugly. Clin Med. 2014;14(4):428-31. doi:10.7861/clinmedicine.14-4-428.
15. Arnold N, Koenig W. Polygenic Risk Score: Clinically Useful Tool for Prediction of Cardiovascular Disease and Benefit from Lipid-Lowering Therapy? Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(3):627-35. doi:10.1007/s10557-020-07105-7.
16. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(9):1671-93. doi:10.2337/dci20-0022.
17. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. JAMA. 2014;311(3):279-86. doi:10.1001/jama.2013.283980.
18. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet. 2003;362(9392):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
19. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. Diabetes Care. 2020;43(1):82-9. doi:10.2337/dc19-0747.
20. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012;55(5):1265-72. doi:10.1007/s00125-011-2418-8.
21. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metabol. 2019;104(9):3939-85. doi:10.1210/jc.2019-01338.
22. European Association for the Study of the Liver (EASL), et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64:1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
23. Schutz DD, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts. 2019;12:40-66. doi:10.1159/000496183.
24. Namjou B, Stanaway IB, Lingren T, et al. Evaluation of the MC4R gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants. Int J Obes. 2021;45(1):155-69. doi:10.1038/s41366-020-00675-4.
25. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI "NMRC for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of Russia. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Сивакова О. В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.
26. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Intern J Epidemiol. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
27. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. PLoS Med. 2015;12(3):e1001779. doi:10.1371/journal.pmed.1001779.

28. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
29. Sakaue S, Kanai M, Karjalainen J, et al. Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan. Nat Med. 2020;26:542-8. doi:10.1038/s41591-020-0785-8.
30. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. Cell. 2019;177(3):587-96.e9. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028.
31. Liu W, Zhuang Z, Wang W, et al. An Improved Genome-Wide Polygenic Score Model for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes. Front Genet. 2021;12:63. doi:10.3389/fgene.2021.632385.
32. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. Nat Genet. 2018;50(11):1505-13. doi:10.1038/s41588-018-0241-6.
33. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. Nat Genet. 2020;52(7):680-91. doi:10.1038/s41588-020-0637-y.
34. Chen X, Liu C, Si S, Li Y, Li W, Yuan T, Xue F. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. Acta Diabetol. 2021;58(4):467-74. doi:10.1007/s00592-020-01650-1.
35. Moldovan A, Waldman YY, Brandes N, Linial M. Body Mass Index and Birth Weight Improve Polygenic Risk Score for Type 2 Diabetes. J Pers Med. 2021;11(6):582. doi:10.3390/jpm11060582.
36. Ye Y, Chen X, Han J, Jiang W, Natarajan P, Zhao H. Interactions Between Enhanced Polygenic Risk Scores and Lifestyle for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Lipid Levels. Circ Genom Precis Med. 2021;14(1):e003128. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003128.
37. Hardy DS, Racette SB, Garvin JT, et al. Ancestry specific associations of a genetic risk score, dietary patterns and metabolic syndrome: a longitudinal ARIC study. BMC Med Genomics. 2021;14:118. doi:10.1186/s12920-021-00961-8.
38. Aric Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. Am J Epidemiol. 1989;129(4):687-702.
39. Li JH, Szczerbinski L, Dawed AY, et al. A Polygenic Score for Type 2 Diabetes Risk Is Associated With Both the Acute and Sustained Response to Sulfonylureas. Diabetes. 2021;70(1):293-300. doi:10.2337/db20-0530.
40. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 04/27/2021 № 404н "On approval of the Procedure for conducting preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2021 № 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388771.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3120.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3120
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки

Баранова Е. Е.[1,2], Федулова К. Д.[2,3], Глотов А. С.[4], Ижевская В. Л.[5]

[1]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; [2]ООО "Эвоген". Москва; [3]ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Екатеринбург; [4]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта". Санкт-Петербург; [5]ФГБНУ "Медико-генетический научный центр". Москва, Россия

В настоящее время значительную часть исследований в области генетики человека и медицинской генетики проводят с использованием образцов тканей, генеалогических, популяционных, медицинских и персональных данных. Особую актуальность их использование приобретает в "геномную эру", т.к. только совместный анализ геномных данных и данных о состоянии здоровья населения имеет решающее значение для понимания того, как гены связаны со здоровьем и болезнью. Генетические исследования взрослых лиц без симптомов заболеваний проводятся для получения данных о возможной предрасположенности к многофакторным заболеваниям, для установления статуса носительства аутосомно-рецессивных мутаций в рамках мероприятий по подготовке к зачатию (преконцепционных) и оценки индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Кроме того, здоровые лица могут быть протестированы для выявления наследственного заболевания на пресимптоматической стадии. Подобная ситуация все больше подчеркивает значимость сохранения информации о данных геномного секвенирования или любых других тестов пациента для последующего реанализа данных, а также их сохранности, включая, в т.ч., образцы биологического материала индивида и его семьи. В обзорной статье на основе международного опыта обобщены рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц. Рассмотрены варианты хранения биологических образцов и информации о них, включая данные секвенирования.

Ключевые слова: генетическое тестирование, здоровые лица, рекомендации.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

Поступила 08/11-2021
Рецензия получена 10/11-2021
Принята к публикации 13/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Баранова Е. Е., Федулова К. Д., Глотов А. С., Ижевская В. Л. Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3120. doi:10.15829/1728-8800-2021-3120

Guidelines for genetic testing of healthy adults who deposit samples and related data in bioresource collections and biobanks

Baranova E. E.[1,2], Fedulova K. D.[2,3], Glotov A. S.[4], Izhevskaya V. L.[5]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; [2]LLC Evogen. Moscow; [3]Ural State Medical University. Yekaterinburg; [4]D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology. St. Petersburg; [5]Research Center for Medical Genetics. Moscow, Russia

Currently, a significant part of research in the fields of human and medical genetics is carried out using tissue samples, genealogical, population, medical and personal data. Their use is of particular relevance in the "genome era", since only joint analysis of genomic data and health status of the population is crucial for understanding how genes are associated with health and disease. Genetic studies of adults without symptoms of diseases are carried out to obtain data on a possible predisposition to multifactorial diseases, to establish the carrier status of autosomal recessive mutations as part of preconception care and to assess individual sensitivity to drugs. In addition, healthy individuals can be tested to detect an inherited disease at presymptomatic stage. This situation increasingly emphasizes the importance of storing data on genome sequencing or any other patient tests for subsequent data reanalysis, as well as their safety, including biosamples from an individual and one's family. The review article, based on international experience, summarizes guidelines for genetic testing of healthy individuals. The options for storing biological samples and related data are considered.

Keywords: genetic testing, healthy individuals, guidelines.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 19-18-00422).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: medgen1963@mail.ru
Тел.: +7 (916) 427-21-85

[Баранова Е. Е.* — к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики, медицинский директор, ORCID: 0000-0001-9638-2303, Федулова К. Д. — эксперт по клинической фармакологии, ассистент кафедры профилактической и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-0844-870X, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504, Ижевская В. Л. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-7246-5144].

Baranova E. E.* ORCID: 0000-0001-9638-2303, Fedulova K. D. ORCID: 0000-0003-0844-870X, Glotov A. S. ORCID: 0000-0002-7465-4504, Izhevskaya V. L. ORCID: 0000-0002-7246-5144.

*Corresponding author: medgen1963@mail.ru

Received: 08/11-2021
Revision Received: 10/11-2021
Accepted: 13/11-2021

For citation: Baranova E. E., Fedulova K. D., Glotov A. S., Izhevskaya V. L. Guidelines for genetic testing of healthy adults who deposit samples and related data in bioresource collections and biobanks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3120. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3120

ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МФЗ — мультифакторные заболевания, ПД — персональные данные, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ФР — факторы риска, ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists (Американская коллегия акушеров и гинекологов), ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics (Американская коллегия медицинской генетики и геномики), CNV — copy number variation, ESHG — European Society of Human Genetics (Европейское общество генетики человека).

Введение

В настоящее время значительную часть исследований в области генетики человека и медицинской генетики проводят с использованием образцов тканей, генеалогических, популяционных, медицинских и персональных данных. Особую актуальность эта проблема приобретает в "геномную эру", т.к. только создавая и анализируя базы данных генетических вариантов, включающие описания фенотипов, можно получить новую информацию о связи вариантов последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с определенными признаками, о клиническом значении вариантов последовательности ДНК. Генетические исследования все шире используются в клинической практике для установления или подтверждения диагноза наследственного заболевания после манифестации и для обследования взрослых лиц без симптомов для получения данных о возможной предрасположенности к многофакторным заболеваниям (МФЗ), для установления статуса носительства аутосомно-рецессивных мутаций в рамках мероприятий по подготовке к зачатию (преконцепционных) и оценке индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Кроме того, здоровые лица могут быть протестированы для выявления наследственного заболевания на пресимптоматической стадии. Подобная ситуация все больше подчеркивает значимость сохранения информации о данных геномного секвенирования или любых других генетических тестов пациента для последующего реанализа данных, а также их сохранности, включая, в т.ч., образцы биологического материала индивида и его семьи.

Генетическое тестирование — анализ ДНК или биомаркеров для оценки одного или нескольких генетических факторов риска для определенного заболевания или группы заболеваний [1]. Генетический скрининг традиционно относится к программам обследования бессимптомных индивидуумов (массовый скрининг), субпопуляции, в которой повышен риск определенного заболевания, или индивидуумов, находящихся на конкретном этапе жизни (например, беременные женщины или новорожденные). Различают систематический подход к скринингу (например, в программах общественного здравоохранения) и ситуации, в которых возможности коммерческого генетического тестирования (direct-to-consumer, "напрямую к потребителю") могут использоваться здоровыми людьми. Хотя коммерческие тесты могут быть исходно выбраны для развлекательных целей (например, для исследования происхождения), они могут дать потребителю важную с медицинской точки зрения информацию, иногда неожиданную или даже нежелательную [2].

К настоящему времени профессиональными обществами разных стран разработаны рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц в медицинских целях. В русскоязычной научной литературе не обнаружено работ, которые бы обобщали эти рекомендации.

Цель данного обзора — проанализировать и обобщить рекомендации по генетическому тестированию здоровых лиц, в т.ч. депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки.

Тестирование предрасположенности к МФЗ и состояниям

Развитие МФЗ, как следует из названия, обусловлено влиянием "неблагоприятных" вариантов последовательности ДНК многих генов и факторов окружающей среды, включая взаимодействия ген-ген и/или ген-среда [1]. Примерами МФЗ являются многие сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, а также инсульт, сахарный диабет 2 типа (СД-2), некоторые виды рака, деменцию, депрессию и др. заболевания.

Персонализированная медицина предполагает выявление факторов риска (ФР) МФЗ, включая генетические, и профилактическое наблюдение лиц с повышенным риском. При выявлении факторов предрасположенности МФЗ целесообразно разделить на этиологически разные подгруппы, которые также различаются по прогнозу развития заболевания и эффекту от лечения и профилактики. По результатам генетического скрининга на предрасположенность к МФЗ, как и после любого скрининга,

пациенту должны быть предложены профилактические стратегии, связанные с изменениями образа жизни, назначением лекарственных препаратов или вмешательств, таких как регулярный мониторинг (например, контроль за биохимическими маркерами, мониторинг функции органов, обнаружение ранних предраковых изменений) [1].

Тем не менее, тестирование "генов предрасположенности" к МФЗ, которые связаны с низким относительным риском и имеют низкую прогностическую и клиническую ценность, большинством профессиональных сообществ и экспертов не рекомендуется. Еще в 2003г Европейское общество генетики человека (ESHG — European Society of Human Genetics) заявило, что "в отличие от менделирующих заболеваний, развитие распространенных заболеваний (МФЗ) зависит также от окружающей среды. Тестирование на низкопенетрантные гены, вероятно, будет иметь ограниченное клиническое применение" [1].

Прогностические тесты для выявления предрасположенности к МФЗ могут быть использованы в четырех областях:

- дифференциальная диагностика,
- профилактика заболеваний,
- индивидуализированное лечение и ведение пациентов,
- прогноз болезни [3].

Для этих четырех областей генетическая информация для некоторых МФЗ имеет потенциал использования уже в настоящее время, однако это может потребовать изменений в оказании медицинской помощи. Кроме того, для всех четырех областей увеличивается роль врачей-генетиков в обучении других медицинских специалистов и в составлении клинических рекомендаций [1].

Рассмотрим примеры МФЗ и соответствующие рекомендации.

Венозный тромбоз вызывается сочетанием генетических факторов и факторов окружающей среды. Хотя известны мутации в разных генах, влияющие на гемостаз, мутация фактора V (лейденская мутация) является наиболее распространенным генетическим ФР венозного тромбоза. Эту мутацию имеет ~5% европеоидов. В настоящее время тест на эту мутацию является одним из наиболее назначаемых генетических тестов в мире. Наличие лейденской мутации в гене фактора V увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) до ~9-20% на протяжении жизни, но только ее наличие не является достаточным и необходимым для возникновения ВТЭ [4]. До сих пор дискутируется вопрос об актуальности тестирования здоровых лиц на наличие лейденской мутации в определенных ситуациях, например, перед операцией, при планировании беременности, а также перед назначением оральных контрацептивов.

В 2001г Американская коллегия медицинской генетики и геномики (ACMG — The American College of Medical Genetics and Genomics) сформулировала достаточно четкие рекомендации по тестированию на лейденскую мутацию в гене фактора V. Согласно данным рекомендациям, скрининг населения не рекомендуется [5], но тестирование может быть показано пациентам:

- <50 лет с анамнезом венозного тромбоза;
- с анамнезом венозного тромбоза с нетипичной локализацией (например, печеночных, брыжеечных и церебральных вен);
- с рецидивирующим венозным тромбозом;
- с семейным анамнезом венозных тромбозов;
- беременным или женщинам, принимающим оральные контрацептивы, при возникновении венозного тромбоза;
- родственникам пациентов в возрасте <50 лет с венозным тромбозом;
- курящим женщинам в возрасте <50 лет с инфарктом миокарда в анамнезе [5].

СД-2 также является МФЗ, и для него достаточно четко идентифицированы ФР, включая возраст, наличие избыточной массы тела и ожирения, низкую физическую активность, курение, наличие артериальной гипертензии, семейный анамнез СД-2 и некоторые другие [6]. На сегодняшний день известно >400 генетических вариантов, ассоциированных с развитием СД-2 [7]. Однако, не смотря на достаточно большое количество исследований по поиску генетических вариантов, четкая клиническая дифференциация данного заболевания на основании генетического тестирования сегодня невозможна, генетически детерминированные подходы к лечению находятся на стадии пилотных исследований и их результаты неоднозначны [3, 8]. В то же время, ряд исследователей и врачей склоняется к возможности использования геномной информации для прогноза риска данного заболевания и его профилактики, базируясь на использовании оценки полигенного риска [9]. Несмотря на достаточно большое количество исследований по поиску генетических вариантов, ассоциированных с СД-2, генетический скрининг лиц, имеющих ФР, не имеет клинического значения [10].

Как показывают примеры, для применения генетического тестирования предрасположенности к МФЗ необходимо выбирать группы пациентов высокого риска, которым показаны тестирование и дальнейший мониторинг. Однако для наиболее распространенных заболеваний тестирование для выявления аллелей низкого риска не показано по причинам низкой клинической значимости. Для внедрения генетического тестирования и скрининга в каждом конкретном случае необходимо взвешивать все "за" и "против", учитывая прогности-

ческую значимость и экономическую эффективность теста.

Фармакогенетические исследования

Фармакогенетическое тестирование используется для выявления особенностей метаболизма и ответа на лекарственный препарат. Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику происходит медленно, что можно связать с некоторыми сложностями, связанными с необходимостью создания дополнительной инфраструктуры (условий для генетического тестирования в лаборатории, подбора конкретных однонуклеотидных вариантов или генов, ассоциированных с фармакогенетическими эффектами, создание списка препаратов, для назначения которых требуется генетическое тестирование), а также необходимостью создания национальных клинических рекомендаций по фармакогенетике.

Среди пациентов, которым может потребоваться фармакогенетическое тестирование, можно выделить три группы:

- пациенты, у которых в прошлом были побочные эффекты лекарственного препарата;
- пациенты, у которых в прошлом отсутствовал терапевтический эффект лекарственного препарата;
- пациенты, которым планируется назначить лекарственный препарат, перед применением которого рекомендуется фармакогенетическое тестирование [11].

Таким образом, фармакогенетическое тестирование следует рассматривать преимущественно как компонент лечебно-диагностических мероприятий, а не как инструмент генетического скрининга здоровых людей.

Случайные находки при геномном тестировании

В последние годы нередко предлагается исследование геномов здоровым людям как в рамках “развлекательной генетики”, так и для выявления генетических вариантов, которые потенциально могут влиять на состояние здоровья их самих или их потомков. Точная доля людей, которые могут получить пользу от такого обследования, все еще является неопределенной. Подобное прогностическое генетическое тестирование может иметь далеко идущие последствия не только для интересующегося своим здоровьем человека, но и для членов его семьи.

Одна из проблем такого тестирования — случайные находки — клинически значимые изменения последовательности ДНК, не связанные с первоначальной целью тестирования. В 2013г на сайте ACMG были опубликованы рекомендации по предоставлению информации о случайных находках. По результатам полногеномного или полноэкзомного исследования, пациентам следует сообщать лишь о тех случайных находках, которые могут привести к изменениям клинической тактики ведения носителя такого генетического варианта и/или обуславливают потенциальное развитие заболевания с известными способами лечения и профилактики. Обновленные рекомендации включают список генов, патогенные варианты в которых отвечают этим критериям [12-14].

Позиция экспертов Европейского общества ESHG по этому вопросу заключается в рекомендации сообщать о случайных находках только, если данный генетический вариант свидетельствует о потенциальном развитии серьезного заболевания у обследуемого человека или у его близких родственников и известны схемы лечения или профилактики [15].

При создании рекомендаций необходимо учитывать, какие гены (в т.ч. ранжированные по пенетрантности) включать в перечень для скрининга здоровых лиц без семейного или личного анамнеза заболевания, какие находки включать в заключение и клиническую пользу для тестируемого. Это необходимо для того, чтобы избежать как ложноотрицательных результатов скрининга, так и ложноположительных. Как и при других видах диагностики, при генетическом тестировании пациент вправе отказаться от получения результатов или от информации о случайных находках.

Наследственные опухолевые синдромы и моногенные заболевания

В настоящее время критерии для генетического тестирования на носительство мутаций, приводящих к наследственным опухолевым синдромам, основываются на данных личного и семейного анамнеза пациента. Однако сравнительно недавнее исследование, проведенное в США, показало, что в период с 2000 по 2010гг только 20% лиц с генетической предрасположенностью к онкологическому заболеванию прошли тестирование [16]. Также подсчитано, что в США при таком подходе было идентифицировано только 30% пациентов с раком молочной железы и 10% здоровых лиц, являющихся носителями мутаций в генах *BRCA1/2* [16]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в других странах мира, и ставят под сомнение адекватность и эффективность текущего клинического подхода, а все более широкое использование геномного тестирования открывает новую перспективу поиска патогенных мутаций независимо от семейного анамнеза или диагноза. Это, так называемый, оппортунистический скрининг, который позволяет выявить на доклинической стадии носителей генетических вариантов, приводящих к курабельным заболеваниям. Подробно этот вид генетического обследования был рассмотрен в 2021г в обзоре Барановой Е. Е. и др. [17]. Следует подчер-

кнуть, что полученная в результате такого тестирования информация имеет как положительные, так и негативные аспекты. Последние могут быть связаны с проблемами интерпретации значительного количества получаемых данных, вероятностью изменений интерпретации в будущем, недостаточной доступностью медицинской помощи и медико-генетического консультирования, возможной дискриминацией лиц с положительными результатами тестов, негативным влиянием положительных результатов на психическое благополучие людей.

Аналогично с наследственными опухолевыми синдромами целесообразно определять мутации, приводящие к курабельным наследственным сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как семейная гиперхолестеринемия, кардиомиопатии и первичные аритмии [1], поскольку ожидается, что раннее выявление и лечение улучшит их клиническое течение [1].

Учитывая потенциальную клиническую полезность оппортунистического скрининга, профессиональные сообщества в течение последне-

Таблица 1

Список заболеваний и генов, рекомендуемых для сообщения в качестве “случайных находок” [15]

Заболевание	Фенотип OMIM	PMID – GeneReviews Ввод	Возраст начала	Название гена OMIM	Ген OMIM	Наследование*	Варианты для отчета
Наследственный рак молочной железы и яичников	604370, 612555	20301425	Взрослый	*BRCA1*	113705	АД**	ЗП и ОП
				BRCA2	600185		
Синдром Ли-Фраумени	151623	20301488	Детский/ взрослый	*TP53*	191170	АД	ЗП и ОП
Синдром Пейтца-Герса	175200	20301443	Детский/ взрослый	*STK11*	602216	АД	ЗП и ОП
Синдром Линча	120435	20301390	Взрослый	*MLH1*	120436	АД	ЗП и ОП
				MSH2	609309		
				MSH6	600678		
				PMS2	600259		
Семейный аденоматозный полипоз	175100	20301519	Детский	*APC*	611731	АД	ЗП и ОП
MYH-ассоциированный полипоз; аденомы множественные колоректальные, FAP 2 типа; колоректальный аденоматозный полипоз, аутосомно-рецессивный, с пиломатрикомами	608456, 132600	23035301	Взрослый	*MUTYH*	604933	АД	ЗП и ОП
Синдром фон Гиппеля-Линдау	193300	20301636	Детский/ взрослый	*VHL*	608537	АД	ЗП и ОП
Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа	131100	20301710	Детский/ взрослый	*MEN1*	613733	АД	ЗП и ОП
Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа	171400, 162300	20301434	Детский/ взрослый	*RET*	164761	АД	ЗП
Семейный медуллярный рак щитовидной железы	1552401	20301434	Детский/ взрослый	*RET*	164761	АД	ЗП
				NTRK1	191315	Подозреваемое АД	
Опухолевый синдром гамартомы PTEN	153480	20301661	Детский	*PTEN*	601728	АД	ЗП и ОП
Ретинобластома	180200	20301625	Детский	*RB1*	614041	АД	ЗП и ОП
Наследственная параганглиома-феохромоцитомный синдром	168000 (PGL1)	20301715	Детский/ взрослый	*SDHD*	602690	АД	ЗП и ОП
	601650 (PGL2)			*SDHAF2*	613019		ЗП
	605373 (PGL3)			*SDHC*	602413		ЗП и ОП
	115310 (PGL4)			*SDHB*	185470		
Комплекс туберозного склероза	191100, 613254	20301399	Детский	*TSC1*	605284	АД	ЗП и ОП
				TSC2	191092		
WT1-связанная опухоль Вильмса	194070	20301471	Детский	*WT1*	607102	АД	ЗП и ОП
Нейрофиброматоз 2-го типа	101100	20301380	Детский/ взрослый	*NF2*	607379	АД	ЗП и ОП

Таблица 1. Продолжение

Заболевание	Фенотип OMIM	PMID – GeneReviews Ввод	Возраст начала	Название гена OMIM	Ген OMIM	Наследование*	Варианты для отчета
EDS — васкулярный тип	130050	20301667	Детский/ взрослый	*COL3A1*	120180	АД	ЗП и ОП
Синдром Марфана, синдром Лойеса-Дитца, синдром семейных аневризм и расслоений грудного отдела аорты	154700, 609192, 608967, 610168, 610380, 613795, 611788	20301510, 20301312, 20301299		*FBN1*	134797		
				TGFBR1	190181		
				TGFBR2	190182	АД	
			Детский/ взрослый	*SMAD3*	603109		ЗП и ОП
				ACTA2	102620		
				MYLK	600922		
				MYH11	160745		
Гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия	115197, 192600, 601494, 613690, 115196, 608751, 612098, 600858, 301500, 608758, 115200	20301725	Детский/ взрослый	*MYBPC3*	600958	АД	ЗП и ОП
				MYH7	160760		ЗП
				TNNT2	191045		ЗП и ОП
				TNNI3	191044		
				TPM1	191010		
				MYL3	160790		ЗП
				ACTC1	102540		
				PRKAG2	602743		
				GLA	300644		ЗП и ОП
						Х-сцепленный	(геми-, гетеро-, гомо-)
				MYL2	160781	АД	ЗП
				LMNA	150330		ЗП и ОП
Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия	604772			*RYR2*	180902	АД	ЗП
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка	609040, 604400, 610476, 607450, 610193	20301310	Детский/ взрослый	*PЗП2*	602861	АД	
				DSP	125647		ЗП и ОП
				DSC2	125645		
				TMEM43	612048		ЗП
				DSG2	125671		ЗП и ОП
Синдром Романо-Уорда (удлиненный интервал QT) 1, 2, и 3 типы, синдром Бругада	192500, 613688, 603830, 601144	20301308	Детский/ взрослый	*KCNQ1*	607542	АД	
				KCNH2	152427		ЗП и ОП
				SCN5A	600163		
Семейная гиперхолестеринемия	143890, 603776	Нет GeneReviews	Детский	*LDLR*	606945	АД	ЗП и ОП
				APOB	107730		ЗП
				PCSK9	607786		
Восприимчивость к злокачественной гипертермии	145600	20301325	Детский/ взрослый	*RYR1*	180901	АД	ЗП
				CACNA1S	114208		

Примечания: * — некоторые заболевания, которые могут демонстрировать полудоминантное наследование, для простоты были обозначены как аутосомно-доминантные (АД); ** — хотя носители могут иметь умеренно повышенный риск, рекомендуется искать только лиц с биаллельными мутациями. PMID — PubMed Identifier; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man; ЗП — заведомо патогенный, изменение последовательности было описано ранее и является признанной причиной заболевания; ОП — ожидаемо патогенный, изменение последовательности ранее не было описано и относится к типу, который предположительно может вызвать заболевание.
Рекомендация не сообщать об ожидаемых патогенных вариантах для некоторых генов обусловлена признанием того, что усекающие варианты и основной тип ожидаемых патогенных вариантов не являются установленной причиной некоторых заболеваний, указанных в списке.

го десятилетия выпустили несколько руководств. Рекомендации по сообщению пациентам информации о случайных находках при полногеномном/полноэкзомном тестировании ACMG (2013г) фактически дали начало оппортунистическому скринингу. К настоящему времени вышла 3-я версия рекомендаций, включающая список заболеваний и генов, рекомендуемых для сообщения пациенту (или его лечащему врачу) при обнаружении в качестве “случайных находок” (таблица 1) [15].

В 2021г были опубликованы рекомендации Европейского общества генетики человека по оп-

портунистическому скринингу [18]. Авторы этого документа высказывают опасения, связанные с доступностью пациентам медико-генетического консультирования, профилактических мероприятий, и указывают на необходимость тщательных пилотных исследований соразмерности пользы и рисков такого тестирования не только для отдельных людей, но и для системы здравоохранения каждой конкретной страны с учетом особенностей ее финансирования.

Российские рекомендации по представлению результатов молекулярно-генетического анализа приведены в "Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 20)" [19]. В них также приведен список генов для поиска патогенных вариантов и представлены рекомендации по сообщению пациенту "случайных" находок.

Скрининг на носительство аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваний при планировании потомства

Скрининг на носительство принято использовать для выявления отдельных лиц или супружеских пар с повышенным риском рождения ребенка с аутосомно-рецессивным или Х-сцепленным генетическим заболеванием. Выявленные носители этих заболеваний могут получить информацию о генетическом риске для будущего ребенка и рассмотреть возможные варианты репродуктивного поведения. В 2013г ACMG связала полезность скрининга на носительство с принятием определенных репродуктивных решений [15], включающих:

- экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием на моногенные заболевания;
- использование донорских гамет/эмбрионов;
- усыновление ребенка;
- пренатальную диагностику с последующим решением подготовиться к появлению на свет больного ребенка, включая специальный уход после рождения, либо прерывание беременности;
- решение отказаться от деторождения.

Исследования показали, что одновременный скрининг на носительство многих заболеваний оказывает влияние на принятие репродуктивных решений. По данным этих исследований пациенты чаще принимали определенные репродуктивные решения, если получали результаты скрининга до наступления беременности (62-77%) [20]. Наиболее популярными решениями в самом крупном исследовании были экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационной генетической диагностикой (59%), пренатальная диагностика во время беременности (20%) и использование донорских гамет (7,7%) [20]. Принятие таких решений связано с тяжестью заболевания, по поводу которого проводится скрининг.

Скрининг на носительство передающихся по наследству аутосомно-рецессивных заболеваний, который начался 50 лет назад, был нацелен на группы риска, которые традиционно определялись как этнические группы, изолированные географически или по своим культурным нормам и обычаям, что ограничивает случайное заключение браков (евреи-ашкенази, амиши, гуттериты) [20]. В настоящее время ACMG рекомендует этнически и популяционно нейтральный подход к скринингу на носительство муковисцидоза и спинальной мышечной атрофии [21, 22]. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists) также одобрила универсальный скрининг на носительство этих двух заболеваний, и предложила еще один критерий: частоту носительства $\geqslant 1/100$ в общей популяции [20].

Цели скрининга на носительство с течением времени не меняются. Однако технология тестирования кардинально изменилась, что позволяет обеспечить высокую пропускную способность при быстром получении результата [23]. Снижение затрат на секвенирование панелей генов [24, 25] позволило предлагать панели "расширенного скрининга на носительство", которые могут включать сотни и тысячи генов. И хотя общие критерии, по которым заболевания выбираются для скрининга, остаются прежними и обычно включают глубокие, тяжелые и умеренно тяжелые нарушения, до сих пор нет четких указаний, какие гены должны быть включены в рутинный скрининг на носительство.

ACMG предлагает многоуровневый подход к скринингу на носительство [20]:

- скрининг 1-го уровня — этнический и популяционно нейтральный для выявления носителей муковисцидоза и спинальной мышечной атрофии. Дополнительно он может включать исследование конкретного гена после оценки риска с учетом личного медицинского и семейного анамнеза, а также, при необходимости, лабораторной информации и результатов визуализации плода;
- скрининг 2-го уровня включает заболевания с тяжелыми или умеренно тяжелыми фенотипическими проявлениями и частотой носительства в популяции не $<1/100$. При этом обязательно включаются заболевания 1-го уровня;
- скрининг 3-го уровня включает заболевания с частотой носительства в популяции $\geqslant 1/200$. Для большинства случаев ACMG предлагает ограничиться 3-м уровнем скрининга;
- скрининг 4-го уровня не имеет нижнего предела частоты носительства, но его клиническая обоснованность менее убедительна из-за влияния на точность прогностической информации для редких болезней плейотропии, генетической гетеро-

Таблица 2

Аутосомно-рецессивные гены, рекомендуемые ACMG для скрининга носительства [20]

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства >1/50				
141900	*HBB*	0,119837	603903	Серповидноклеточная анемия, β-талассемия
			613985	
613208	*XPC*	0,050885	278720	Пигментная ксеродерма
606933	*TYR*	0,049337	203100	Глазно-кожный альбинизм, тип 1A и 1B
			606952	
613815	*CYP21A2*	0,048459	201910	Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы
612349	*PAH*	0,046068	261600	Фенилкетонурия
602421	*CFTR*	0,040972	219700	Муковисцидоз
600985	*TNXB*	0,035134	606408	Синдром, подобный синдрому Элерса-Данлоса и обусловленный недостаточностью тенасцина-X
606869	*HEXA*	0,033146	272800	Болезнь Тея-Сакса
121011	*GJB2*	0,026200	220290	Несиндромная рецессивная глухота 1A
			601544	Несиндромная доминантная глухота 3A
602858	*DHCR7*	0,023709	270400	Синдром Смита-Лемли-Опитца
277900	*ATP7B*	0,021983	606882	Болезнь Вильсона
608034	*ASPA*	0,019856	271900	Болезнь Канавана
607008	*ACADM*	0,016583	201450	Недостаточность среднецепочечной дегидрогеназы ацил-коэнзима A
602716	*NPHS1*	0,015994	256300	Врожденный нефротический синдром финского типа
601785	*PMM2*	0,015877	212065	Синдром с углеводной недостаточностью гликопротеина типа Ia
607440	*FKTN*	0,015660	611615	Кардиомиопатия, дилатационная, 1X
			253800	Врожденная мышечная дистрофия Уокера-Варбург
605646	*SLC26A4*	0,015422	600791	Глухота аутосомно-рецессивная 4
			274600	Синдром Пендреда
126340	*ERCC2*	0,015255	610756	Цереброокулофациоскелетный синдром 2
			601675	Трихотиодистрофия 1, светочувствительная
603297	*DYNC2H1*	0,014817	613091	Торакальная дисплазия 3 с короткими ребрами (с полидактилией или без полидактилии)
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/50 до >1/100				
610142	*CEP290*	0,014422	610188	Синдром Жубера 5
			611755	Врожденный амавроз Лебера 10
607839	*GBE1*	0,013799	232500	Болезнь накопления гликогена, тип IV
			263570	Заболевания, связанные с GBE1
606800	*GAA*	0,013565	232300	Болезнь накопления гликогена, тип II (Болезнь Помпе)
100725	*CHRNE*	0,013526	100725	Врожденный миастенический синдром, 4A, медленный канал Врожденный миастенический синдром, 4B, быстрый канал
613742	*G6PC*	0,013401	232200	Болезнь накопления гликогена, тип IA
611409	*OCA2*	0,013113	203200	Глазнокожный альбинизм, коричневый и типа II
120120	*COL7A1*	0,012995	226600	Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз
600509	*ABCC8*	0,012242	618857	Сахарный диабет, перманентный неонатальный 3
612724	*ALDOB*	0,012119	229600	Наследственная фруктозурия
613899	*FANCC*	0,011992	227645	Анемия Фанкони, группа комплементации C
604597	*GRIP1*	0,011989	617667	Синдром Фразера
248611	*BCKDHB*	0,011760	245600	Болезнь с запахом кленового сиропа в моче
613726	*ANO10*	0,010781	613728	Спиноцеребеллярная атаксия 10
104170	*NAGA*	0,010637	609241	Болезнь Шиндлера, тип 1 Болезнь Шиндлера, тип 3
607608	*SMPD1*	0,010259	257200	Болезнь Нимана-Пика, тип A
			607616	Болезнь Нимана-Пика, тип B
608400	*USH2A*	0,010203	276901	Синдром Ушера, тип 2A
609058	*MMUT*	0,009999	251000	Метилмалоновая ацидурия, недостаточность метилмалонил КоА-мутазы

Таблица 2. Продолжение

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
600650	*CPT2*	0,009742	600649	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II, инфантильная
			608836	Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II, летальная неонатальная
608894	*AHI1*	0,009740	608629	Синдром Жубера 3
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/100 до >1/150				
608172	*DHDDS*	0,009340	613861	Врожденное нарушение гликозилирования 1-го типа Пигментный ретинит 59
606152	*SLC19A3*	0,009163	607483	Болезнь базальных ганглиев, реагирующая на биотин
606999	*GALT*	0,009132	230400	Галактоземия
118485	*CYP11A1*	0,008771	613743	Недостаточность надпочечников, врожденная, с частичным или полным изменением пола 46, XY
190000	*TF*	0,008615	209300	Атрансферринемия
609831	*MMACHC*	0,008610	277400	Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblC
601615	*ABCA3*	0,008587	610921	Дисфункция метаболизма легочного сурфактанта 3
606463	*GBA*	0,008572	230800	Болезнь Гоше I типа
			230900	Болезнь Гоше II типа
605248	*MCOLN1*	0,008531	252650	Муколипидоз IV типа
607840	*GNPTAB*	0,008454	252500	Муколипидоз II типа альфа/бета
			252600	Муколипидоз III типа альфа/бета
613228	*AGA*	0,008364	208400	Аспартилглюкозаминурия
605514	*PCDH15*	0,008330	609533	Глухота аутосомно-рецессивная 23
			602083	Синдром Ушера, тип 1F
613871	*FAH*	0,007716	276700	Тирозинемия I типа
607358	*AIRE*	0,007664	240300	Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии I типа
606151	*BBS2*	0,007501	615981	Синдром Барде-Бидля 2
			616562	Пигментный ретинит 74
606530	*CYP27A1*	0,007399	213700	Церебросухожильный ксантоматоз
611204	*CCDC88C*	0,007282	236600	Врожденная гидроцефалия 1
136132	*FMO3*	0,007190	602079	Триметиламинурия
613277	*TMEM216*	0,007107	608091	Синдром Жубера 2
			603194	Синдром Меккеля 2
605080	*CNGB3*	0,006849	262300	Ахроматопсия 3
607117	*MCPH1*	0,006822	651200	Первичная микроцефалия 1, рецессивная
602671	*SLC37A4*	0,006748	232220	Болезнь накопления гликогена Ib
			232240	Болезнь накопления гликогена, Ic
170280	*PRF1*	0,006734	603553	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, семейный, 2
604272	*SCO2*	0,006671	604377	Комплекс IV митохондриальной недостаточности, ядерный тип 2
604285	*AGXT*	0,006648	259900	Гипероксалурия, первичный тип I
Аутосомно-рецессивные гены для скрининга с частотой носительства от <1/150 до >1/200				
609575	*ACADVL*	0,006419	201475	Недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью
608310	*ASL*	0,006190	207900	Аргининосукцинатная ацидурия
607261	*EVC2*	0,006083	225500	Хондроэктодермальная дисплазия
607574	*ARSA*	0,005986	250100	Метахроматическая лейкодистрофия
251170	*MVK*	0,005966	260920	Синдром гипер-IgD
			610377	Мевалоновая ацидурия
606702	*PKHD1*	0,005960	263200	Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек
609019	*BTD*	0,005953	253260	Недостаточность биотинидазы
171760	*ALPL*	0,005719	146300	Гипофосфатазия, взрослый тип
			241510	Гипофосфатазия, детская и младенческая
209901	*BBS1*	0,005713	209900	Синдром Барде-Бидля 1
118425	*CLCN1*	0,005688	255700	Врожденная миотония, аутосомно-рецессивная форма
609506	*CYP27B1*	0,005512	264700	Витамин D-резистентный рахит 1-го типа

Таблица 2. Продолжение

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Максимальная частота носительства	Фенотип OMIM	Заболевание
174763	*POLG*	0,005330	203700	Синдром истощения митохондриальной ДНК 4A
			613662	Синдром истощения митохондриальной ДНК 4B
609014	*MCCC2*	0,005184	210210	Недостаточность 3-метилкротонил КоА карбоксилазы 2
605908	*MLC1*	0,005058	604004	Мегалэнцефалическая лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами
607809	*ACAT1*	0,005000	203750	Альфа-метилацетоуксусная ацидурия
612013	*CC2D2A*	0,004969	612285	Синдром Жубера 9
			612284	Синдром Меккеля 6
606718	*SLC26A2*	0,004715	226900	Множественная эпифизарная дисплазия, 4
			600972	Ахондрогенез Ib
236200	*CBS*	0,004676	236200	Гомоцистинурия, чувствительная и нечувствительная к витамину B6
600073	*LRP2*	0,004676	222448	Синдром Доннай-Барроу
252800	*IDUA*	0,004675	607014	Мукополисахаридоз, Ih (синдром Гурлера S)
			607015	Мукополисахаридоз, Ih/s (синдром Гурлера-Шейе)
606596	*FKRP*	0,004668	613153	Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, тип A, 5
			606612	Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия, тип B, 5
610326	*RNASEH2B*	0,004609	610181	Синдром Айкарди Гутьереса 2
611524	*RARS2*	0,004592	611523	Мостомозжечковая гипоплазия 6-го типа
141800	*HBA1*	Неизвестно	604131	Альфа-талассемия
141850	*HBA2*	Неизвестно	604131	Альфа-талассемия
600354	*SMN1*	1/60	253300 253550	Спинальные мышечные атрофии, типы I, II, III, IV
			253400	
			271150	
604982	*HPS1*	1/59	203300	Синдром Германски-Пудлака 1
606118	*HPS3*	1/59	614072	Синдром Германски-Пудлака 3
603722	*ELP1*	1/32	223900	Семейная дизавтономия
606829	*FXN*	1/60—1/100	229300	Атаксия Фридрейха
238331	*DLD*	1/100	246900	Недостаточность дигидролипоамиддегидрогеназы
161650	*NEB*	1/168	256030	Немалиновая миопатия 2
606397	*CLRN1*	1/120	276902	Синдром Ушера 3a
604610	*BLM*	1/100	210900	Синдром Блума

Примечание: * — OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man.

генности, неверной интерпретации вариантов и неполной корреляции генотипа с фенотипом.

В общей сложности ACMG рекомендует для скрининга на носительство на 3-м уровне 97 аутосомно-рецессивных генов и 16 генов для скрининга на носительство X-сцепленных заболеваний (таблицы 2, 3). Список регулярно обновляется с привлечением профильных организаций [20]. В то же время эксперты ESHG предлагают воздерживаться от предложения необоснованных генетических услуг, вроде пакета “расширенный скрининг носительства + преимплантационное генетическое тестирование”, которые будут приносить пациентам необоснованные материальные затраты и волнения [26].

Хранение биологического материала и информации. Реанализ данных

Сбор и хранение биоматериала при проведении широкого спектра исследований становятся важной составляющей общественного здравоохранения и индивидуального здоровья. Сегодня генетические исследования во многом являются основополагающими для сбора и хранения биоматериала человека, базируясь на тесном взаимодействии биобанков и геномных центров [27]. Такое “соседство” во многом связано с тем, что при проведении дорогостоящих генетических (часто популяционных) исследований понесенные затраты являются настолько колоссальными, что большой роскошью является уничтожение подобных образцов и полученной геномной информации. Хорошо охарактеризованные генетические банки биоматериала представляют большой интерес при разработке новых диагностикумов, поиске биомаркеров, в решении задач персонализированной медицины [28].

Одной из задачей современного биобанка является сохранение и возможность реанализа геномных данных. Именно биобанки сегодня являются

Таблица 3

Х-сцепленные гены, рекомендованные ACMG для скрининга на носительство [20]

Ген OMIM*	Название гена OMIM	Фенотип OMIM	Заболевание
300371	*ABCD1*	300100	Адренолейкодистрофия (ALD)
300806	*AFF2*	309548	Умственная отсталость, Х-сцепленная, связанная с ломким сайтом FRAXE
300382	*ARX*	308350	Развивающаяся и эпилептическая энцефалопатия 1 (DEE1)
300377	*DMD*	300376	Мышечная дистрофия Беккера (BMD)
		310200	Мышечная дистрофия Дюшенна (DMD)
306700	*F8*	300841	Гемофилия А (HEMA)
300746	*F9*	306900	Гемофилия В (HEMB)
309550	*FMR1*	300624	Синдром ломкой Х-хромосомы (FXS)
300644	*GLA*	301500	Болезнь Фабри
308840	*L1CAM*	307000	Гидроцефалия вследствие врожденного стеноза сильвиева водопровода (HSAS)
300552	*MID1*	300000	Синдром Опитца GBBB, тип I (GBBB1)
300473	*NR0B1*	300200	Гипоплазия надпочечников, врожденная (AHC)
300461	*OTC*	311250	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы
300401	*PLP1*	312920	Спастическая параплегия 2, Х-сцепленная (SPG2)
312610	*RPGR*	300029	Пигментный ретинит 3 (RP3; RP)
		300455	Пигментный ретинит, Х-сцепленный и синореспираторный
		300834	Инфекции, с глухотой или без глухоты
			Макулярная дегенерация, Х-сцепленная атрофическая
300839	*RS1*	312700	Расщелина сетчатки 1, Х-сцепленная, ювенильная (RS1)
300036	*SLC6A8*	300352	Синдром недостаточности церебрального креатина 1 (CCDS1)

Примечание: * — OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man.

местом, где могут, и, возможно, должны храниться геномные данные, т.к. для этого требуется наличие определенной инфраструктуры. Такой инфраструктурой, включающей информационно-аналитические системы, суперкомпьютер, центры обработки данных, а также то, что нужно непосредственно для хранения образцов — криохранилища, морозильники, и т.д., обладают только биобанки. Согласно консолидированной позиции, геномные данные необходимо реанализировать каждые 6-12 мес. и целесообразно хранить не <70 лет, согласно Федеральному закону “О государственной геномной регистрации в Российской Федерации” от 03.12.2008 № 242-Ф [19, 29].

Но что сегодня понимают под словом “биобанк”? Сообщество специалистов, работающих в области биобанкирования, под биобанком понимает новую форму организации или ее подразделения, которая может принимать, обрабатывать, хранить и распространять биологические образцы и ассоциированные с ними данные для текущих и будущих исследований, диагностики и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием [30]. Биобанк не является, строго говоря, ни научным учреждением, ни медицинским, ни производственным, ни образовательным, а значит, и требования к биобанкам могут, но не должны быть эквивалентны требованиям, например к медицинским организациям. Известно, что особенности медицинского регулирования оборота биообразцов и информации о них сегодня существуют лишь в “отрывочных” вариантах приказов и стандартов Минздрава России (например, в Приказе Минздрава России № 803н от 31.07.2020 “О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению”) [31]. Таким образом, хранение биообразцов и геномных данных фактически возможно только в биобанках, но при этом биобанки не имеют никакого четкого регулирования со стороны различных ведомств, включая Минздрав России.

Несмотря на сложности регулирования работы биобанка как организации или подразделения, возможность использования образцов и данных повторно во многом определяется информированным добровольным согласием. Специфика согласия для доноров биобанков связана с тем, что первоначально биоматериалы получают в рамках диагностических процедур и только впоследствии они становятся объектом исследований. Иными словами, возможное изменение статуса биоматериалов (особенно при генетических исследованиях) является дополнительной областью этического напряжения, связанного с концепциями информированного согласия. Поэтому отмечается устойчивая тенденция к использованию в биобанках “расширенного информированного согласия” и максимально приближенных к нему форм информированного согласия для оптимизации исследовательской дея-

тельности [32]. Однако для донора эта тенденция чревата рисками полной потери контроля над образцами и информацией.

Нужно отметить, что вклад биобанков в прогресс науки посредством генетических исследований и создаваемых на их основе продуктов и технологий делает бенефициаром биобанков каждого гражданина. Руководство по биобанкам человека и генетическим исследованиям, подготовленное Организацией экономического сотрудничества и развития в 2009г, рассмотрело значимые для защиты прав доноров вопросы коммерческого использования биологических материалов, собранных в биобанках [33]. Принцип 9 этого Руководства призывает четко сформулировать политику по вопросам, связанным с коммерциализацией биобанков, и утверждает, что выгоды, вытекающие из исследования и использования ресурсов биобанков человека и баз данных генетических исследований, должны распространяться как можно шире, в т.ч. путем обмена информацией, лицензирования или передачи технологии, или материалов [33].

Однако при явной выгоде — возможности использовать свой образец, получать дополнительную информацию о проведенных исследованиях, донор или пациент несет и определенные риски. Они связаны с рисками информирования или неинформирования о новых генетических находках; физическими рисками хранения биообразцов и материалов; принятием решений о донорстве при невозможности предсказать отдаленные результаты исследований образцов и собственную реакцию на полученные результаты; рисками несанкционированного доступа к информации для третьих лиц и ее распространения; нарушением целостности объектов хранения с последующей невозможностью процедур анонимизации/деанонимизации (утрата связи биообразцов и информации, в т.ч. о социально-демографических и медицинских параметрах донора); рисками деанонимизации донора при научных публикациях, опирающихся на ограниченные выборки (орфанные генетические заболевания).

Большое значение для работы биобанка имеет политика в отношении обработки и защиты персональных данных (ПД). В РФ, с одной стороны, такая политика должна базироваться на нормах статьи 18.1 Федерального закона “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, а с другой стороны, соответствовать целям и задачам конкретного учреждения или организации при обеспечении защиты прав и свобод человека и гражданина при обработке его персональных данных [34]. Сегодня идет активное обсуждение вопроса о приравнивании генетических данных к персональным (в части обработки персональных биометрических данных), однако данные изменения в ФЗ от 27.07.2006 № 152-ФЗ пока не внесены. Нужно отметить, что сама по себе обработка ПД создает этическую дилемму: либо биобанк надежно защищает право пациента на анонимность, но при этом полученная информация не может быть использована для терапевтического блага ни донору, ни его родственникам, либо биобанк разрабатывает и использует определенный механизм обезличивания/деобезличивания (анонимизации/деанонимизации) данных, сопряженный с повышением риска “утечки” персональной информации. Важно отметить, что ПД могут быть переданы в другие организации только в соответствии с нормами законодательства РФ и на основании соответствующих договоров между биобанками, о чем донор биоматериала должен быть поставлен в известность заранее при подписании информированного добровольного согласия.

Деперсонификация данных в целом включает в себя не только обезличивание данных, но и кодирование биообразцов. Эта процедура является обязательной для функционирования любого биобанка, ознакомление с которой позволяет донору быть уверенным в максимальном обеспечении безопасности при работе с его ПД.

В мире активно обсуждаются вопросы передачи и обмена геномными данными, поскольку, по сути, почти все биообразцы позволяют извлечь геномную информацию. Тот факт, что геномные данные являются и данными персональными, существенно влияет на регулирование практик обмена информацией между биобанками. Для этой цели был создан Альянс геномики и здоровья — GA4GH (The Global Alliance for Genomics and Health) — организация, разрабатывающая политику и устанавливающая технические стандарты, стремящаяся обеспечить ответственный обмен геномными данными с соблюдением прав человека.

Целевой группой по регулированию и этике при GA4GH был проведен масштабный онлайн-опрос “Твоя ДНК, твое мнение” (Your DNA, Your Say), доступный на 15 языках, для оценки готовности респондентов в разных странах жертвовать образцы ДНК и медицинскую информацию для исследований и факторов, которые на нее влияют. Результаты опроса отражают мнение 36268 человек из 22 стран мира, в т.ч. из России [35]. В рамках исследования было выявлено, что лучшая осведомленность о генетике положительно влияет на желание жертвовать образцы ДНК. При этом менее половины всех участников готовы доверить свою ДНК одновременно нескольким организациям (медицинским организациям, некоммерческим исследователям, коммерческим исследователям, правительственным организациям и т.д.). Большинство опрошенных участников из России (>50%) готовы пожертвовать свою ДНК только медицинским организациям и лишь 30% — коммерческим организациям [35].

Заключение

Последние разработки в области генетического тестирования существенно расширили его возможности. Снижаются цены на генетические тесты, что приводит к их более широкому использованию, в т.ч. для обследования взрослых лиц без симптомов заболеваний. Особенно этому способствуют коммерческие лаборатории, широко рекламирующие тесты для использования напрямую потребителем.

Не может быть никаких сомнений в том, что предотвращение болезни предпочтительнее, чем лечение заболевания после его манифестации или на поздних стадиях. Развитие персонализированной медицины требует знаний о генетической предрасположенности к развитию заболеваний у человека. Однако не все профилактические меры, основанные на таком знании, одинаково эффективны. Существующие зарубежные рекомендации в отношении тестирования здоровых лиц придерживаются осторожного подхода, практически всегда основываясь на наличии у человека определенных предшествовавших тестированию ФР. Для взрослых здоровых индивидуумов без предшествующих ФР, планирующих потомство, рекомендуется тестирование на носительство аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваний. Следует учитывать, что, несмотря на то, что данные рекомендации, несомненно, дают “ориентир” для разработки генетических панелей на носительство, и по сообщению пациентам о случайных находках при тестировании, требуется разработка отечественных рекомендаций, чему должно предшествовать накопление данных о частотах вариантов, характерных для россиян. Для этого необходимы отечественные биобанки и коллекции биологического материала, базы данных о генетических вариантах и фенотипических данных участников, причем не только больных наследственными заболеваниями или МФЗ, но и здоровых взрослых и пожилых лиц.

В данной статье также обсуждены важные клинические, юридические и экономические аспекты генетического тестирования, а именно — особенности хранения биологического материала (биобанкирования), данных секвенирования и их реанализ. Следует прийти к консенсусу по вопросам о том, сколько по времени и в каком формате хранить биоматериал и данные секвенирования, об особенностях доступа к данной информации пациента, его законных представителей и/или родственников, возможности передачи по наследству, необходимости и периодичности реанализа данных секвенирования и каким образом об этом следует сообщать заинтересованным лицам, а также о финансировании хранения и реанализа.

В целом уже понятно, что геномное тестирование будет предлагаться все чаще, но при этом важно помнить, что технологические возможности в ряде случаев могут превышать клиническую пользу для пациентов, а решение о тестировании должно быть добровольным и что важно — информированным.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

Литература/References

1. Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. Eur J Hum Genet. 2011;19(Suppl.1):S6-44. doi:10.1038/ejhg.2010.249.
2. Butterfield RM, Evans JP, Rini C, et al. Returning negative results to individuals in a genomic screening program: lessons learned. Genet Med. 2019;21(2):409-16. doi:10.1038/s41436-018-0061-1.
3. Franks PW, Melén E, Friedman M, et al. Technological readiness and implementation of genomic-driven precision medicine for complex diseases. J Intern Med. 2021;290(3):602-20. doi:10.1111/joim.13330.
4. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med. 2011;13(1):1-16. doi:10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
5. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al.; ACMG Factor V. Leiden Working Group. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. Genet Med. 2001;3(2):139-48. doi:10.1097/00125817-200103000-00009.
6. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus 10th ed. Moscow, 2021. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск — М.; 2021. doi:10.14341/DM12802.
7. Nasykhova YA, Barbitoff YA, Serebryakova EA, et al. Recent advances and perspectives in next generation sequencing application to the genetic research of type 2 diabetes. World J Diabetes. 2019;10(7):376-95. doi:10.4239/wjd.v10.i7.376.
8. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6842. doi:10.3390/ijms21186842.
9. Lello L, Raben TG, Yong SY, et al. Genomic Prediction of 16 Complex Disease Risks Including Heart Attack, Diabetes, Breast and Prostate Cancer [published correction appears in Sci Rep. 2019;9(1):17515]. Sci Rep. 2019;9(1):15286. doi:10.1038/s41598-019-51258-x.
10. Lyssenko V, Laakso M. Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S120-6. doi:10.2337/dcS13-2009.
11. Owusu Obeng A, El Rouby N, Liu M, Wallsten R. Important preparatory steps and clinical considerations for pharmacogenetics adoption into practice. J Transl Genet Genom. 2021;5:64-79. doi:10.20517/jtgg.2020.52.
12. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing [published correction appears in Genet Med. 2017;19(5):606]. Genet Med. 2013;15(7):565-74. doi:10.1038/gim.2013.73.

13. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. Genet Med. 2015;17(1):68-9. doi:10.1038/gim.2014.151.
14. 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 [published correction appears in Genet Med. 2017;19(4):484]. Genet Med. 2017;19(2):249-55. doi:10.1038/gim.2016.190.
15. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [published correction appears in Genet Med. 2021 Aug 3]. Genet Med. 2021;23(8):1381-90. doi:10.1038/s41436-021-01172-3.
16. Ficarazzi F, Vecchi M, Ferrari M, Pierotti MA. Towards population-based genetic screenings for breast and ovarian cancer: A comprehensive review from economic evaluations to patient perspectives. Breast. 2021;58:121-9. doi:10.1016/j.breast.2021.04.011.
17. Baranova EE, Zobkova GYu, Vorontsova MV, et al. Ethical issues of genome screening: review. Medical Genetics. 2021;20(5):3-14. (In Russ.) Баранова Е. Е., Зобкова Г. Ю., Воронцова М. В. и др. Этические проблемы геномного скрининга: обзор литературы. Медицинская генетика. 2021;20(5):3-14. doi:10.25557/2073-7998.2021.05.3-14.
18. de Wert G, Dondorp W, Clarke A, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2021;29(3):365-77. doi:10.1038/s41431-020-00758-w.
19. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Manual for the Interpretation of Mass Parallel Sequencing (MPS) Human DNA Sequence Data (2018 revision, version 2). Medical genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О. П., Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
20. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [published correction appears in Genet Med. 2021 Aug 27]. Genet Med. 2021;23(10):1793-806. doi:10.1038/s41436-021-01203-z.
21. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, et al. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. Genet Med. 2001;3(2):149-54. doi:10.1097/00125817-200103000-00010.
22. Prior TW. Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. Genet Med. 2008;10(11):840-42. doi:10.1097/GIM.0b013e318188d069.
23. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. Genomics. 2016;107(1):1-8. doi:10.1016/j.ygeno.2015.11.003.
24. National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost (2020).
25. Shaer O, Nov O, Westendorf L, Ball M. Communicating personal genomic information to non-experts: a new frontier for human-computer interaction. Foundations Trends Hum. Comput Interact. 2017:1-62. ISBN: 9781680832549.
26. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening [published correction appears in Eur J Hum Genet. 2017;25(11):1291]. Eur J Hum Genet. 2016;24(6):e1-12. doi:10.1038/ejhg.2015.271.
27. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreserv Biobank. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
28. Grant M, Maytum JP. What will follow the first hundred thousand genomes in the NHS? Pers Med. 2018;15(4):239-41. doi:10.2217/pme-2018-0025.
29. Federal law No. 242-FZ of December 3, 2008 on the state regulation of state genomic registration in the Russian Federation. (In Russ.) Федеральный закон о государственной геномной регистрации в Российской Федерации. 3 декабря 2008 года N 242-ФЗ [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82263/. (06.11.2021).
30. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
31. Order of the Ministry of Health of Russia dated July 31, 2020 N 803n "On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use". (In Russ.) Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_365474/. (06.11.2021).
32. Belyaletdinov RR. Extended consent for biobanks is the best choice if it has additional ethical support. Social'nye i gumanitarnye nauki. Otechestvennaya i zarubezhnaya literatura. Seriya 8, Naukovedenie: Referativnyj zhurnal. 2020;(3):19-24. (In Russ.) Белялетдинов Р. Р. Расширенное согласие для биобанков — лучший выбор в том случае, если оно имеет дополнительное этическое сопровождение. Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Серия 8, Науковедение: Реферативный журнал. 2020;(3):19-24. doi:10.1186/S12910-019-0414-6.
33. OECD Organization for Economic Cooperation and Development. OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases. Eur J Health Law. 2010;17(2):191-204.
34. Federal law No. 152-FZ of July 21, 2014 on the state regulation of personal data. (In Russ.) Федеральный закон о персональных данных. 27 июля 2006 года N 152-ФЗ [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/. (06.11.2021).
35. Middleton A, Milne R, Almarri MA, et al. Global Public Perceptions of Genomic Data Sharing: What Shapes the Willingness to Donate DNA and Health Data? Am J Hum Genet. 2020;107(4):743-52. doi:10.1016/j.ajhg.2020.08.023.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3045.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3045
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Использование данных биобанков в изучении генетической архитектуры остеопороза и разработке шкал генетического риска

Сотникова Е. А.[1], Киселева А. В.[1], Мешков А. Н.[1,2], Ершова А. И.[1], Иванова А. А.[1], Колчина М. А.[1], Куценко В. А.[1,3], Скрипникова И. А.[1], Драпкина О. М.[1]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; [2]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Остеопороз — хроническое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением костной микроархитектуры, что может приводить к уменьшению прочности костей и повышению риска переломов при незначительной травме. Показатель, на основе которого устанавливается диагноз остеопороза — минеральная плотность кости (МПК), обладает высокой наследуемостью, составляющей по разным данным от 50 до 85%. Как и в случае с другими комплексными признаками, наиболее распространенный подход к поиску генетических вариантов, влияющих на МПК, — это полногеномный поиск ассоциаций. Чем ниже величина эффекта или частота варианта, тем больший размер выборки требуется для достижения убедительной статистической поддержки выявленной ассоциации. Исследования, включающие сотни тысяч участников, на основе выборок и данных биобанков позволяют выявить наибольшее число вариантов, ассоциированных с МПК. Кроме того, данные биобанков используются при разработке шкал генетического риска переломов и развития остеопороза, применение которых возможно в сочетании с существующими прогностическими алгоритмами и независимо от них. Цель обзора — представить наиболее значимые публикации по изучению генетики остеопороза, в т.ч. на основе данных биобанков, включающие исследования по полногеномному поиску ассоциаций, а также работы по оценке шкал генетического риска и анализу вклада редких вариантов.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, шкала генетического риска, биобанк, GWAS (genome-wide association study).

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/09-2021
Рецензия получена 26/09-2021
Принята к публикации 07/10-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Сотникова Е. А., Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И., Иванова А. А., Колчина М. А., Куценко В. А., Скрипникова И. А., Драпкина О. М. Использование данных биобанков в изучении генетической архитектуры остеопороза и разработке шкал генетического риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3045. doi:10.15829/1728-8800-2021-3045

Biobank data for studying the genetic architecture of osteoporosis and developing genetic risk scores

Sotnikova E. A.[1], Kiseleva A. V.[1], Meshkov A. N.[1,2], Ershova A. I.[1], Ivanova A. A.[1], Kolchina M. A.[1], Kutsenko V. A.[1,3], Skripnikova I. A.[1], Drapkina O. M.[1]

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; [2]Russian National Research Medical University. Moscow; [3]Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Osteoporosis is a chronic systemic disease of the skeleton, characterized by a decrease in bone mass and an impairment of bone microarchitecture, which can lead to a decrease in bone strength and an increase in the risk of minor trauma fractures. Osteoporosis is diagnosed on the basis of bone mineral density (BMD). BMD is characterized by high heritability that ranges according to various sources from 50 to 85%. As in the case of other complex traits, the most common approach to searching for genetic variants that affect BMD is a genome-wide association study. The lower effect size or frequency of a variant is, the larger the sample size is required to achieve statistically significant data on associations. Therefore, the studies involving hundreds of thousands of participants based on biobank data can identify the largest number of variants associated with BMD. In addition, biobank data are used in the development of genetic risk scores for osteoporosis that can be used both in combination with existing prognosis algorithms and independently of them. The aim of this review was to present the most significant studies of osteoporosis genetics, including those based on biobank data and genome-wide association studies, as well as studies on the genetic risk scores and the contribution of rare variants.

Keywords: osteoporosis, bone mineral density, genetic risk score, biobank, GWAS (genome-wide association study).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: sotnikova.evgeniya@gmail.com
Тел.: +7 (985) 452-09-69

[Сотникова Е. А.* — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ершова А. И. — к.м.н., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Иванова А. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Колчина М. А. — м.н.с. отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Relationships and Activities: none.

Sotnikova E. A.* ORCID: 0000-0002-8395-4146, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Kolchina M. A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sotnikova.evgeniya@gmail.com

Received: 07/09-2021
Revision Received: 26/09-2021
Accepted: 07/10-2021

For citation: Sotnikova E. A., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Ershova A. I., Ivanova A. A., Kolchina M. A., Kutsenko V. A., Skripnikova I. A., Drapkina O. M. Biobank data for studying the genetic architecture of osteoporosis and developing genetic risk scores. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3045. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3045

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, МПК — минеральная плотность кости, ПОП — поясничный отдел позвоночника, УМПК — МПК, оцененная на основе данных костной ультрасонометрии, ШБ — шейка бедренной кости, ШГР — шкала генетического риска, FRAX — Fracture Risk Assessment Tool (шкала для оценки 10-летней вероятности остеопорозных переломов), GWAS — genome-wide association study (полногеномный поиск ассоциаций).

Остеопороз — хроническое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением костной микроархитектуры, что может приводить к уменьшению прочности костей и повышению риска переломов при незначительной травме [1]. Остеопорозом страдают представители обоих полов разных этнических групп, к группе с наибольшим риском относятся женщины европейского происхождения в постменопаузальном периоде [2, 3]. В 2010г количество лиц ⩾50 лет с высоким риском переломов было оценено в 158 млн [4]. Большинство исследований показывают, что риск переломов увеличивается при снижении минеральной плотности кости (МПК) [5]. На долю переломов, обусловленных остеопорозом, приходится ~1% лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, вызванной неинфекционными заболеваниями, — 2,8 млн лет ежегодно в Европе и Америке [6]. В России общее число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости в 2010г было оценено в 112 тыс. случаев [7]. В работе Mai H, et al. (2019) было показано, что 21% переломов у женщин и 16% у мужчин обусловлены остеопорозом; на лиц пожилого возраста (>70 лет) больных остеопорозом приходилось ~60% переломов бедра [8]. Ранее было показано, что >90% всех переломов бедра и позвоночника у пожилых женщин европейского происхождения, связаны с остеопорозом [9]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения с 1994г и действующим федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза, диагноз устанавливается при значении МПК, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии, на ⩾2,5 стандартных отклонений ниже среднего показателя для молодого взрослого [10, 11]. Другой способ оценки плотности кости — костная ультрасонометрия (КУС), основными параметрами которой являются скорость распространения звука (SOS — speed of sound) и показатель затухания ультразвука (BUA — broadband ultrasound attenuation) [12]. Оцененная с помощью ультрасонометрии МПК (УМПК, eBMD — estimated bone mineral density) обладает высокой предсказательной способностью для переломов, характеризуется высокой наследуемостью (50-80%) [13] и корреляцией с МПК (r=0,42-0,61) [14].

К основным факторам риска переломов, независимо от МПК, снижающих прочность кости, относят пол, возраст, значение индекса массы тела, курение, употребление алкоголя, ревматоидный артрит, прием глюкокортикоидов, предшествующий перелом, перелом бедра у родителей [5]. Наследуемость МПК, по разным данным, составляет от 50 до 85% [15]. Наследственная предрасположенность к снижению МПК и развитию остеопороза неоднократно оценивалась в близнецовых исследованиях. В исследовании Harris M, et al. (1998) изучалась МПК у 97 пар женщин-близнецов в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и в шейке бедренной кости (ШБ), наследуемость которых составила 77 и 72%, соответственно [16]. По данным другой работы, где анализировалась МПК с учетом массы тела и массы жировой ткани у 55 пар монозиготных и 55 пар дизиготных близнецов, 79% МПК определялось генетическими факторами [17]. В близнецовом исследовании остеопороза с участием 724 пар женщин-близнецов, находящихся в постменопаузе, анализ данных показал, что наследуемость снижения МПК составила 40% [18].

Генетическая архитектура остеопороза складывается из вариантов, приводящих к редким моногенным формам, и более частых вариантов, представляющих собой факторы генетической предрасположенности к первичному остеопорозу [19]. Ряд редких моногенных заболеваний приводит к развитию тяжелых форм остеопороза. Наиболее распространенным из них является несовершенный остеогенез. Два наиболее часто встречающихся типа данной патологии обусловлены вариантами в генах *COL1A1* и *COL1A2*, кодирующих про-альфацепи проколлагена 1 типа, что нарушает формирование нормальной костной ткани и значительно увеличивает риск переломов, угрожающих жизни [20].

Распространенность несовершенного остеогенеза достигает 6-7 случаев на 100 тыс. новорожденных, 90% случаев обусловлены вариантами в вышеуказанных генах [21]. Остальные случаи несовершенного остеогенеза связаны с вариантами в генах *CRTAP*, *P3H1* (*LEPRE1*) и *PPIB*, для которых характерен аутосомно-рецессивный тип наследования. Данные гены кодируют комплекс белков, необходимых для формирования нормальной структуры коллагена [22]. Инактивирующие варианты в гене *LRP5* приводят к развитию синдрома остеопороза-псевдоглиомы. Данное состояние имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, а его распространенность не превышает 1:2 000 000 [23]. В регуляции МПК у мужчин большую роль играют эстрогены. Варианты в генах ароматазы *CYP17A1* (*CYP17*) и альфа-рецептора эстрогена *ESR1* у мужчин также приводят к развитию моногенных форм остеопороза [24, 25].

Современные методы поиска факторов генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям имеют наибольшую эффективность при использовании больших выборок, охарактеризованных фенотипически и генетически. Одним из источников таких данных могут служить биобанки, доступность данных которых предоставляет возможность кросс-валидации полученных результатов.

Цель обзора — представить наиболее значимые исследования генетики остеопороза на основе данных биобанков, включающие исследования полногеномного поиска ассоциаций, работы по оценке шкал генетического риска (ШГР) и вклада редких вариантов.

В представленной работе были использованы данные полногеномного поиска ассоциаций GWAS (genome-wide association study) Catalog [26] и The Polygenic Score (PGS) Catalog [27].

Полногеномный поиск ассоциаций

Во время реализации проекта “Геном человека” была высказана гипотеза, согласно которой значительный вклад в развитие распространенных комплексных заболеваний вносят частые генетические варианты [28]. Поиск таких вариантов было предложено осуществлять с помощью GWAS. При этом подходе отсутствуют предварительные гипотезы о связи конкретного гена или локуса с признаком, а нулевая гипотеза заключается в отсутствии определяемых ассоциаций [29]. Дизайн GWAS, в основе которого лежит явление неравновесного сцепления, направлен на обнаружение ассоциаций между вариантом нуклеотидной последовательности (ВНП) и признаком [30]. Первый GWAS МПК и других важных для предсказания переломов количественных признаков был проведен на основе Фремингемского исследования (n=1141), однако выявленные ассоциации не достигли полногеномной значимости [31]. В период с 2007 по 2011гг с помощью GWAS был выявлен 91 вариант, ассоциированный с МПК, 26 из них были найдены более чем в одном исследовании [26].

Несмотря на высокую наследуемость признака, показанную в близнецовых исследованиях, обнаруженные варианты объясняли лишь малую часть его вариабельности. Например, 77 вариантов, выявленных в работе Styrkarsdottir U, et al. (2008), из которых только три достигли геномного уровня значимости, объясняли 3% общей вариабельности МПК бедра и ПОП [32]. Данные биобанка исландского исследования (deCODE Genetics) в 2009г были включены в метаанализ результатов 5-ти GWAS МПК ШБ и ПОП (n=19195), который позволил идентифицировать 13 новых локусов и подтвердить 7 выявленных ранее [33]. Позже было высказано предположение о “потерянной наследуемости” — феномене, связанном с тем, что для объяснения наследуемости комплексных заболеваний недостаточно учитывать только распространенные варианты с большим эффектом, обычно выявляемые в GWAS [34]. Наследуемость обусловлена еще и редкими вариантами или вариантами с небольшим эффектом, для убедительной статистической поддержки выявленной ассоциации которых требуется больший размер выборки [35]. Метаанализ результатов 17-ти GWAS, проведенный Estrada K, et al. (2012), позволил выявить 64 ВНП в 56 локусах, ассоциированных с МПК, в т.ч. 32 новых. Среди вариантов, отобранных до стадии репликации, был проведен поиск ассоциаций с переломами, в результате которого были выявлены 14 локусов, ассоциированных с любыми типами переломов [36]. Medina-Gomez C, et al. (2018) провели метаанализ 30 эпидемиологических исследований, включавших данные о результатах генотипирования и денситометрии 66628 чел. из популяций Европы, Америки и Австралии, в т.ч. данные deCODE Genetics и UK biobank. ВНП, ассоциированные с МПК всего тела, были выявлены в 80 локусах, для 36 из них ассоциация была показана впервые. Суммарно выявленные ВНП объясняли 10% вариабельности МПК всего тела [37]. Другой метаанализ 2-х GWAS позволил обнаружить два новых локуса, ассоциированных с МПК [38]. Исследования, включающие сотни тысяч участников на основе выборки и данных UK biobank, позволили выявить сотни и тысячи ассоциаций [13, 39-41]. При этом найденные Morris JA, et al. (2018) ассоциации объясняют уже 20% вариабельности УМПК [13]. В этих исследованиях использовалась УМПК, поскольку она была оценена у 487428 чел. в выборке UK biobank, тогда как двухэнергетическая рентгеновская денситометрия была проведена только у 4741 чел. [13, 42].

Результаты GWAS характеризуются высокой воспроизводимостью [43]: в таблице 1 приведены

Таблица 1

Список генов, ассоциированных с МПК по данным GWAS

№	Ген/локус	Наиболее значимые ВНП (p-значение*)
1	AL356534.1	rs7741021 ($p=2\times10^{-369}$)
2	AC009154.1	rs71390846 ($p=2\times10^{-71}$)
3	AC009743.1	rs370387 ($p=7\times10^{-148}$)
4	AL133334.1	rs113166754 ($p=1\times10^{-108}$)
5	*CCDC170*	rs4869739 ($p=4\times10^{-340}$)
6	*CPED1*	rs17284876 ($p=1\times10^{-300}$), rs147514708 (1×10^{-300})
7	*ESR1*	rs3020331 ($p=3\times10^{-346}$)
8	*FAM3C*	rs138090420 ($p=5\times10^{-164}$)
9	*HSP90AB3P*	rs11934731 ($p=3\times10^{-75}$)
10	*LEKR1*	rs7650127 ($p=5\times10^{-67}$), rs6441103 ($p=5\times10^{-67}$)
11	*LINC02341*	rs9594738 ($p=8\times10^{-170}$)
12	*LNCAROD*	rs7902708 ($p=3\times10^{-393}$)
13	*LRP5*	rs11228240 ($p=3\times10^{-92}$)
14	*SEM1*	rs35108541 ($p=3\times10^{-124}$)
15	*SFRP4*	rs6973667 ($p=2\times10^{-215}$)
16	*SOST*	rs2741856 ($p=2\times10^{-105}$)
17	*SOX6*	rs56074687 ($p=8\times10^{-38}$)
18	*SPTBN1*	rs11898505 ($p=1\times10^{-313}$)
19	*STARD3NL*	rs6973667 ($p=2\times10^{-215}$)
20	*THORLNC*	rs115242848 ($p=2\times10^{-289}$)
21	*TMEM135*	rs608966 ($p=9\times10^{-261}$)
22	*TNFSF11*	rs138818878 ($p=1\times10^{-24}$)
23	WHSC1L2P	rs2741856 ($p=2\times10^{-105}$)
24	*WLS*	rs2566752 ($p=2\times10^{-75}$)
25	*WNT16*	rs2908007 ($p=7\times10^{-1700}$)
26	*ZBTB40*	rs6684375 ($p=6\times10^{-147}$)

Примечание: * — приведено минимальное p-значение по данным GWAS catalog [27]. ВНП — вариант нуклеотидной последовательности.

гены, для ВНП в которых ассоциация с МПК была показана >20 раз по данным GWAS catalog [26]. Информация, полученная при помощи GWAS и в метаанализах, используется для изучения остеопороза и прогнозирования риска его развития.

ШГР

Оценка вероятностной предрасположенности человека к заболеванию — прогнозирование риска, играет центральную роль в принятии клинических решений, особенно в контексте раннего выявления распространенных заболеваний, которое сегодня зачастую базируется на основных демографических характеристиках (возраст, пол и этническая принадлежность), а также на параметрах здоровья и факторах образа жизни (индекс массы тела, статус курения, употребление алкоголя) [44]. Существующие алгоритмы оценки риска переломов — Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), Garvan Institute Fracture Risk Calculator, учитывают такие факторы, как пол, возраст, предыдущие переломы, МПК, но не учитывают генетические данные.

Оценка генетического риска комплексных заболеваний требует агрегирования информации о большом количестве ВНП, ассоциированных с признаком, для чего на их основе создаются ШГР. Основные стратегии выбора ВНП при конструировании ШГР — включение ВНП, значимых на геномном уровне [36, 41, 45]; включение ВНП, не достигающих геномного уровня значимости [41, 42]; и отбор ВНП, относящихся к определенным метаболическим путям или процессам [46]. При этом может учитываться как величина эффекта каждого включенного в ШГР ВНП, так и только количество аллелей риска [46]. Практика включения сотен тысяч вариантов в ШГР, несмотря на их слабую ассоциацию с признаком, основана на том, что многие ассоциации, возможно, упускаются из-за недостаточной мощности оригинального метода GWAS [46].

В настоящее время исследования сосредоточены на использовании ШГР для выявления лиц с высоким генетическим риском развития заболевания с целью его стратификации. Эта информация может быть полезной при принятии решений об участии в скрининговых программах, изменении образа жизни или профилактическом лечении, когда это возможно и целесообразно [47]. Несколько ШГР различных заболеваний в настоящее время проходят клинические испытания [48].

Большинство исследований оценки риска развития остеопороза с помощью ШГР были проведены в последнее десятилетие и поначалу включали небольшое количество ВНП, которое возросло до тысяч ВНП в сравнительно недавних работах [36, 41, 42, 45, 49].

Выявленные в результате GWAS ВНП Estrada K, et al. (2012) использовали для создания двух ШГР: включающей 63 ВНП, ассоциированных с МПК ШБ, и включающей 16 ВНП, ассоциированных с переломами. Суммарный размер выборки, в которой проводился поиск ассоциаций, составил 32961 участника, в т.ч. 7605 из биобанка deCODE Genetics [36]. При моделировании предсказательной способности разработанных ШГР было показано, что женщины из группы с наибольшими значениями ШГР, связанной с МПК ШБ, имели больший риск развития остеопороза (ОШ 1,56, 95% ДИ: 1,12-2,18), а женщины из группы с наименьшими значениями — меньший риск (ОШ 0,38, 95% ДИ: 0,23-0,63) по сравнению с лицами, распределенными в среднюю группу (ОШ 1,0) из пяти групп риска [36].

В другом исследовании с использованием выявленных Styrkarsdottir U, et al. (2008) ВНП, ассоциированных с МПК ШБ и ПОП [32], были созданы три ШГР, включающие 62 ВНП: две на основе коэффициентов регрессии, относящихся к МПК ШБ и ПОП, а третья — рассчитываемая посредством подсчета количества выявленных аллелей риска [45]. В этой работе оценивали ассоциации между ШГР и МПК, а также между ШГР и риском переломов. Было показано, что созданные ШГР объясняли от 1,1 до 1,6% вариабельности МПК, ШГР на основе коэффициентов регрессии, относящихся к МПК ШБ, в сочетании с весом, возрастом и полом объясняла ~42% вариабельности МПК ШБ, а в сочетании с полом и весом — 35,1% вариабельности МПК ПОП. Добавление ШГР к существующей шкале оценки абсолютного риска переломов (Garvan Institute Fracture Risk Calculator) привело к улучшению точности прогнозирования риска переломов на 12%. На сновании 62 включенных в ШГР ВНП были отобраны 33, имеющие сопоставимую с ШГР из 62 ВНП предсказательную способность [45].

В работе Kim SK были использованы три метода создания ШГР (с использованием бета-коэффициентов, байесовского метода и LASSO регрессии) для прогнозирования УМПК, риска остеопороза и переломов на основе проведенного им GWAS с УМПК пяточной кости [41]. Использованные в этой работе коэффициенты были связаны с эффектом повышения МПК. Все этапы исследования выполнены на основе данных UK Biobank. ШГР, для которой была показана наибольшая корреляция с УМПК (0,415), была получена с помощью метода LASSO и включала 22886 ВНП. В результате было показано, что у лиц в группе с критически низкими значениями ШГР (2,2% выборки) риск развития остеопороза был в 6,19 раз выше (95% ДИ: 6,18-6,20), чем в средней группе (центральные 25% выборки вокруг медианы ШГР), а в группе с критически высокими значениями ШГР (2,2% выборки) составлял 0,221 (95% ДИ: 0,218-0,224) относительно центральной части выборки. Комбинированная шкала (включавшая ШГР, рост, вес, пол и возраст) позволила объяснить 24,6% вариабельности УМПК. В результате анализа валидационной когорты лица с критически низкими значениями ШГР имели средний t-балл УМПК, равный -1,6, что, в среднем, на 1,16 баллов ниже, чем t-балл лиц, попавших в среднюю группу по ШГР. Риск наличия остеопороза у лиц с критически низкими значениями ШГР был в 17,37 раз выше (95% ДИ: 17,35-17,38), чем у лиц в средней группе [41].

В исследовании Forgetta V, et al. (2020) [42] на этапах GWAS, создания моделей ШГР и отбора лучшей из них использовались только данные UK Biobank; кроме того, из этой выборки была составлена одна из когорт для тестирования выбранной ШГР. Оценка полигенного риска была проведена с использованием 6 моделей LASSO для прогнозирования SOS. ШГР, объясняющая больше всего вариабельности УМПК — 23,2% (95% ДИ: 22,7-23,7%), включала 21717 ВНП. Была оценена специфичность и чувствительность корректности идентификации участников, требующих лечения, с генетическим прескринингом и без него. В качестве референсного метода оценки вероятности переломов была использована модель FRAX, учитывающая клинические факторы риска с учетом МПК или без нее. Без предварительного генетического скрининга чувствительность и специфичность метода для правильного назначения лечения составили в валидационных когортах 99,6 и 97,1%, соответственно. Однако для достижения такой точности у 81% населения использовали только клинические факторы риска, а у 37% требовалось включение в калькулятор показателей МПК. Использование ШГР в предварительном скрининге и отбор для дальнейшего скрининга лиц с низкими значениями ШГР привели к небольшим изменениям чувствительности и специфичности (93,4 и 98,5%, соответственно), но доля лиц, которых планировали обследовать с помощью FRAX без МПК и с учетом МПК, сократилась на 37 и 41%, соответственно [42].

Еще в одном исследовании рассматривали, как добавление ШГР может улучшить производительность FRAX [49]. Три ШГР, основанные на опубликованных ранее результатах GWAS, содержали 15, 75 и 1055 ВНП, отобранных из 15, 81 и 1103 ВНП, соответственно [13, 37, 50]; значения ШГР были рассчитаны для каждого участника ис-

следования (n=23981). Первичными исходами были крупный остеопоротический перелом и перелом ШБ. Каждую модель оценивали с использованием площади под ROC-кривой (AUC). ШГР, содержащие 75 и 1055 ВНП, были значимо ассоциированы с риском остеопоротических переломов и переломов ШБ независимо от основных факторов риска FRAX. По сравнению с базовой моделью FRAX модели с ШГР улучшили реклассификацию остеопоротических переломов: индекс реклассификации по методу NRI (net reclassification improvement) составил 0,5% (95% ДИ: 0,2-0,9%; p<0,01) для ШГР, содержащей 15 ВНП, 0,3% (95% ДИ: 0,1-0,6%; p=0,01) для ШГР, содержащей 75 ВНП, и 2,1% (95% ДИ: 0,3-2,8%; p<0,01) для ШГР, содержащей 1103 ВНП. Аналогичные результаты получены и для переломов ШБ. Это исследование показало, что добавление ШГР дает небольшие преимущества в реклассификации FRAX для остеопоротических переломов и переломов ШБ [49].

ШГР могут быть использованы для более индивидуализированной оценки риска переломов в сочетании с существующими инструментами прогнозирования снижения МПК или стратификации населения по уровню риска. В отличие от других алгоритмов оценки риска, оценка с использованием ШГР может быть проведена в любом возрасте. Исследований экономической эффективности применения ШГР для остеопороза еще не проводилось, но для других заболеваний ШГР были показаны экономически-эффективными при профилактике и лечении заболеваний [46].

Редкие варианты

Увеличение размера выборок усилило статистическую мощность метода GWAS, однако для большинства признаков выявленные генетические ассоциации объясняют лишь малую часть их наследуемости. По частоте генетические варианты делят на: частые аллели — частота минорного аллеля (MAF) >5%) с очень слабым эффектом, низкочастотные (MAF — 1-5%) и редкие варианты (MAF <1%) со слабым или умеренным эффектом. Полагают, что именно те генетические варианты, которые вне досягаемости наиболее статистически мощных GWAS, и обусловливают вклад в "потерянную наследуемость". Исследования, направленные на изучение влияния редких вариантов на комплексные заболевания, пока относительно немногочисленны, но для большинства признаков в них была показана обратная зависимость между величиной эффекта варианта и его частотой в популяции [51].

Lu T, et al. (2021) проверяли гипотезу о том, что у больных остеопорозом с низким значением ШГР вероятность иметь редкие патогенные варианты выше. Генетический риск оценивался с помощью созданной ШГР УМПК, поиск редких вариантов проводился в генах *COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *PLS3* среди 44550 чел. с данными секвенирования экзома из UK Biobank [52]. У 189 (0,43%) чел. были выявлены редкие патогенные ВНП. Среди больных остеопорозом распространенность редких патогенных ВНП была выше у лиц с низкой полигенной предрасположенностью (значение ШГР меньше значения, соответствующего 50 перцентилю в популяции), чем среди лиц с высокой полигенной предрасположенностью (значение ШГР ⩾50 перцентиля в популяции) — 1,34 vs 0,22%, соответственно (p<0,05) [52].

В другом исследовании сравнивали две ШГР: одну, основанную только на частых ВНП (19 ВНП из 17 генов), и вторую — включающую как частые, так и редкие ВНП (31 ВНП из 5 генов), ассоциированные с остеопорозом [53]. Точность прогнозирования любых переломов у пациентов с остеопенией была улучшена на 6,8% (p<0,001) за счет добавления ШГР, основанной только на частых вариантах, и на 9,6% (p<0,001) за счет добавления ШГР, включавшей и частые, и редкие варианты. ШГР, основанная на частых вариантах, повысила точность классификации при оценке риска переломов позвоночника и других переломов на 7,3 (p=0,005) и 3,0% (p=0,091), соответственно, а ШГР с частыми и редкими вариантами повысила точность на 10,2 (p<0,001) и 4,9% (p=0,008), соответственно. ШГР, основанная на частых вариантах, объясняла 2,0% генетической вариабельности МПК ПОП и 3,0% генетической вариабельности МПК ШБ. ШГР, включавшая и частые, и редкие варианты, объясняла 2,2% генетической вариабельности МПК ПОП и 3,2% МПК ШБ. Обе ШГР были связаны с МПК и до, и после корректировки на клинические факторы риска (p от 0,007 до 0,023) у всех участников (n=4877). Кроме того, они были связаны с риском любого перелома, перелома позвоночника и других переломов как до, так и после корректировки на клинический фактор риска и МПК (p от 0,049 до <0,001) у всех участников. Результаты показывают, что как частые, так и редкие функциональные ВНП могут способствовать остеопоротическим переломам и что добавление данных генетического профиля к существующим моделям позволит улучшить прогнозирование переломов, связанных с остеопорозом [53].

Исследования генетики остеопороза в России

В одном из первых исследований генетики остеопороза в России был выполнен анализ распределения аллелей гена *COL1A1* в разных группах пациентов с остеопорозом [54]. В ряде других работ также изучались ассоциации отдельных ВНП [55, 56]. Юренева С. В. и др. (2015) провели исследование по оценке взаимосвязи 8 ВНП в генах *OPG*, *RANKL*, *VDR* и *SOST* с МПК и переломами на выборке из 236 женщин в постменопаузе [57]. В ра-

боте Фазуллиной О. Н. и др. (2018) изучались ассоциации 13 ВНП в генах цитокинов и матриксных металлопротеиназ с МПК на выборке из 197 женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе [58]. Другой группой ученых был проведен ряд исследований ВНП в кандидатных генах [59], а также репликативных исследований ВНП, выявленных в результате GWAS [60, 61].

На сегодняшний день, согласно литературным данным, в России не проводились исследования генетики остеопороза с использованием коллекций биобанков, в т.ч. GWAS и разработка ШГР. Согласно общедоступной информации о коллекциях членов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) [62], нет данных о наличии собранных выборок с установленным значением МПК. В то же время в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России выполняются два проекта, включающие сбор биоматериала (кровь) и измерение МПК у их участников: "Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров остеопороза и атеросклероза" (250 образцов) и "Состав тела и состояние костной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью" (100 образцов). Биологические образцы этих двух выборок планируется использовать для изучения генетики остеопороза.

Заключение

Прогресс в определении генетических факторов, влияющих на развитие остеопороза, достигнутый во многом благодаря использованию данных биобанков, позволяет улучшать предсказательную способность существующих калькуляторов риска переломов. Создание в России доступной для исследователей коллекции образцов с информацией о МПК позволит, как это происходит в случае данных UK Biobank, проводить повторные исследования с разным дизайном, а также оценивать этнические особенности наследуемости остеопороза. Поскольку генетические факторы в течение жизни не меняются и могут быть определены уже в раннем детстве, включение их в оценку риска остеопороза позволит начинать его профилактику в группах высокого генетического риска уже с детского или подросткового возраста и контролировать его развитие в дальнейшем. При этом задачи поиска "потерянной наследуемости", а также идентификации и функциональной характеристики новых генов и вариантов, связанных с остеопорозом, все еще актуальны.

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

Литература/References

1. Consensus development conference. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993;94(6):646-50. doi:10.1016/0002-9343(93)90218-E.
2. Vasilyeva LV, Bezzubtseva EN, Gosteva EV, et al. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis. Medical Herald of the South of Russia. 2021;12(1):6-13. (In Russ.) Васильева Л. В., Беззубцева Е. Н., Гостева Е. В. и др. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. Медицинский вестник Юга России. 2021;12(1):6-13. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-1-6-13.
3. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2011;469(7):1891-9. doi:10.1007/s11999-011-1863-5.
4. Oden A, McCloskey EV, Kanis JA, et al. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010–2040. Osteoporosis International. 2015;26(9):2243-8. doi:10.1007/s00198-015-3154-6.
5. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994;9(8):1137-41. doi:10.1002/jbmr.5650090802.
6. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO scientific group. WHO; 2007:6. https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf (26 October 2021).
7. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. Arch Osteoporos. 2012;7(1):67-73. doi:10.1007/s11657-012-0082-3.
8. Mai HT, Tran TS, Ho-Le TP, et al. Two-thirds of all fractures are not attributable to osteoporosis and advancing age: implications for fracture prevention. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3514-20. doi:10.1210/jc.2018-02614.
9. Melton III LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res. 1997;12(1):16-23. doi:10.1359/jbmr.1997.12.1.16.
10. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization; 1994:5. ISBN:9241208430. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf (26 October 2021).
11. Mel`nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian Federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology 2017;63(6):392-426. (In Russ.) Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. doi:10.14341/probl2017636392-426.
12. Zakharov IS. Radial diagnostics of osteoporosis — current state of the problem. Polytrauma. 2015(1):69-73. (In Russ.) Захаров И. С. Лучевая диагностика остеопороза — современное состояние проблемы. Политравма. 2015(1):69-73.
13. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. Nat Genet. 2019;51(2):258-66. doi:10.1038/s41588-018-0302-x.
14. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility

fracture in men. Osteoporos Int. 2005;16(8):963-8. doi:10.1007/s00198-004-1771-6.
15. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. Endocr Rev. 2010;31(5):629-62. doi:10.1210/er.2009-0044.
16. Harris M, Nguyen TV, Howard GM, et al. Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. Bone. 1998;22(2):141-5. doi:10.1016/S8756-3282(97)00252-4.
17. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, et al. Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? Am J Epidemiol. 1998;147(1):3-16. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009362.
18. Makovey J, Nguyen TV, Naganathan V, et al. Genetic effects on bone loss in peri-and postmenopausal women: a longitudinal twin study. J Bone Miner Res. 2007;22(11):1773-80. doi:10.1359/jbmr.070708.
19. Tobias JH, Karasik D. Recent Advances in the Genetics of Osteoporosis. Front Endocrinol. 2021;12:171. doi:10.3389/fendo.2021.656298.
20. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutat. 2007;28(3):209-21. doi:10.1002/humu.20429.
21. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. Mol Syndromol. 2011;2(1):1-20. doi:10.1159/000332228.
22. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet. 2007;39(3):359-65. doi:10.1038/ng1968.
23. Gong Y, Vikkula M, Boon L, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. Am J Hum Genet. 1996;59(1):146.
24. Morishima AK, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(12):3689-98. doi:10.1210/jcem.80.12.8530621.
25. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. New Engl J Med. 1994;331(16):1056-61. doi:10.1056/NEJM199410203311604.
26. Buniello A, MacArthur JA, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D1005-12. doi:10.1093/nar/gky1120.
27. Lambert SA, Gil L, Jupp S, et al. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. Nat Genet. 2021;53(4):420-5. doi:10.1038/s41588-021-00783-5.
28. Lander ES. The new genomics: global views of biology. Science. 1996;274(5287):536-9. doi:10.1126/science.274.5287.536.
29. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. New Engl J Med. 2009;360(17):1759-68. doi:10.1056/NEJMra0808700.
30. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. Am J Hum Genet. 2017;101(1):5-22. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
31. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. BMC Med Genet. 2007;8(1):1-3. doi:10.1186/1471-2350-8-S1-S14.
32. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. New Engl J of Med. 2008;358(22):2355-65. doi:10.1056/NEJMoa0801197.
33. Rivadeneira F, Styrkársdottir U, Estrada K, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. Nat Genet. 2009;41(11):1199. doi:10.1038/ng.446.
34. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature. 2009;461(7265):747-53. doi:10.1038/nature08494.
35. Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, et al. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Nat Rev Genet. 2005;6(2):109-18. doi:10.1038/nrg1522.
36. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. Nat Genet. 2012;44(5):491-501. doi:10.1038/ng.2249.
37. Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, et al. Life-course genome-wide association study meta-analysis of total body BMD and assessment of age-specific effects. Am J Hum Genet. 2018;102(1):88-102. doi:10.1016/j.ajhg.2017.12.005.
38. Pei YF, Hu WZ, Yan MW, et al. Joint study of two genome-wide association meta-analyses identified 20p12. 1 and 20q13. 33 for bone mineral density. Bone. 2018;110:378-85. doi:10.1016/j.bone.2018.02.027.
39. Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C, et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. Nat Genet. 2017;49(10):1468-75. doi:10.1038/ng.3949.
40. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. Am J Hum Genet. 2019;104(1):65-75. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
41. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. PloS One. 2018;13(7):e0200785. doi:10.1371/journal.pone.0213962.
42. Forgetta V, Keller-Baruch J, Forest M, et al. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: a genetic risk prediction study. PLoS Med. 2020;17(7):e1003152. doi:10.1371/journal.pmed.1003152.
43. Marigorta UM, Rodríguez JA, Gibson G, Navarro A. Replicability and prediction: lessons and challenges from GWAS. Trends Genet. 2018;34(7):504-17. doi:10.1016/j.tig.2018.03.005.
44. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nat Rev Genet. 2018;19(9):581-90. doi:10.1038/s41576-018-0018-x.
45. Ho-Le TP, Center JR, Eisman JA, et al. Prediction of bone mineral density and fragility fracture by genetic profiling. J Bone Miner Res. 2017;32(2):285-93. doi:10.1002/jbmr.2998.
46. Nguyen TV, Eisman JA. Post-GWAS Polygenic Risk Score: Utility and Challenges. JBMR Plus. 2020;4(11):e10411. doi:10.1002/jbm4.10411.
47. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. Genome Med. 2020;12:1. doi:10.1186/s13073-020-00742-5.
48. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Polygenic+Risk+Score&draw=1&rank=2#rowId1. (26 October 2021).
49. Xiao X, Wu Q. The Utility of Genetic Risk Score to Improve Performance of FRAX for Fracture Prediction in US Postmenopausal Women. Calcif Tissue Int. 2021;108(6):746-56. doi:10.1007/s00223-021-00809-4.
50. Trajanoska K, Morris JA, Oei L, et al. Assessment of the genetic and clinical determinants of fracture risk: genome wide association and mendelian randomisation study. BMJ. 2018;362. doi:10.1136/bmj.k3225.

51. Bomba L, Walter K, Soranzo N. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. Genome Biol. 2017;18(1):1-7. doi:10.1186/s13059-017-1212-4.
52. Lu T, Zhou S, Wu H, et al. Individuals with common diseases but with a low polygenic risk score could be prioritized for rare variant screening. Genet Med. 2021;23(3):508-15. doi:10.1038/s41436-020-01007-7.
53. Lee SH, Kang MI, Ahn SH, et al. Common and rare variants in the exons and regulatory regions of osteoporosis-related genes improve osteoporotic fracture risk prediction. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):E2400-11. doi:10.1210/jc.2014-1584.
54. Moskalenko MV, Aseev MV, Zazerskaya IE, et al. Analysis of Association of the Col1a1 Gene Alleles with the Risk of Osteoporosis. Russ J Genet. 2002;38(12):1443-6. doi:10.1023/A:1021656309758.
55. Reznichenko NA, Adunts AG. Associations of rs1801197 polymorphism of the calcitonin receptor gene CALCR with postmenopausal osteoporosis. Medical genetics. 2020;19(8):63-4. (In Russ.) Резниченко Н. А., Адунц А. Г. Ассоциации полиморфизма rs1801197 гена рецептора кальцитонина CALCR с постменопаузальным остеопорозом. Медицинская генетика. 2020;19(8):63-4. doi:10.25557/2073-7998.2020.08.63-64.
56. Zakharov IS, Mozes VG, Ushakova GA, et al. Role of CYP1B1 Gene Polymorphism in the Development of Postmenopausal Osteoporosis. Medicine in Kuzbass. 2017;16(1):57-60. (In Russ.) Захаров И. С., Мозес В. Г., Ушакова Г. А. и др. Роль полиморфизма гена CYP1B1 в формировании постменопаузального остеопороза. Медицина в Кузбассе. 2017;16(1):57-60.
57. Yureneva SV, Donnikov AE, Bordakova EV, et al. Clinical and prognostic significance of molecular genetic factors in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2015;18(1):3-6. (In Russ.) Юренева С. В., Донников А. Е., Бордакова Е. В. и др. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):3-6.
58. Fazullina ON, Klimontov VV, Konenkov VI, et al. Associations of polymorphisms in the gene promoters of cytokines and matrix metalloproteinases with bone mineral density in postmenopausal type 2 diabetic women. Diabetes Mellitus. 2018;21(1):26-33. (In Russ.) Фазуллина О. Н., Климонтов В. В., Коненков В. И. и др. Ассоциации полиморфизмов генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2018;21(1):26-33.
59. Maltsev AV, Khusainova RI, Khusnutdinova EK. Molecular genetic study of candidate genes of postmenopausal osteoporosis in Volgaural region. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2013;18(4):1057-61. (In Russ.) Мальцев А. В., Хусаинова Р. И., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетическое исследование генов-кандидатов постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе. Вестник Башкирского университета. 2013;18(4):1057-61.
60. Khusainova RI, Nurlygayanov RZ, Tyurin AV, et al. Genetic and epigenetic aspects of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2020;23(2):192-3. (In Russ.) Хусаинова Р. И., Нурлыгаянов Р. З., Тюрин А. В. и др. Генетические и эпигенетические аспекты остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2020;23(2):192-3.
61. Yalaev BI, Tyurin AV, Mirgalieva RI, et al. Investigating the role of osteoprotegerin gene polymorphic variants in osteoporosis. Russ Open Med J. 2021;10(1):e0101. doi:10.15275/rusomj.2021.010.
62. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists. Members http://nasbio.ru/en/membership/members (1 October 2021).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3084.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3084
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии

Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний" Минздрава России. Екатеринбург, Россия

Проведение фундаментальных и клинических исследований в области туберкулеза является важным этапом на пути к снижению показателей заболеваемости и смертности от этой инфекции, однако доступ к достаточному количеству качественных паспортизованных образцов, необходимых для проведения исследований, является нерешенной проблемой отечественной фтизиатрии. Настоящий обзор посвящен теме биобанкирования, как ключевого компонента современных исследований в области персонализированной медицины, а также вопросам состояния и перспектив развития этого направления во фтизиатрии и сочетанной с туберкулезом инфекционной патологии.

Ключевые слова: туберкулез, биобанк, сочетанная патология, персонализированная медицина.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания, рег. № НИОКТР АААА-А18-118072390015-9.

Поступила 08/10-2021
Рецензия получена 24/10-2021
Принята к публикации 28/10-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н. Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3084. doi:10.15829/1728-8800-2021-3084

Biobank as a key component of supporting research in phthisiology and infectious diseases

Umpeleva T. V., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N.
National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Yekaterinburg, Russia

Conducting fundamental and clinical research in the field of tuberculosis is an important step towards reducing related morbidity and mortality, but access to a sufficient number of high-quality samples required for research is an unsolved problem in Russia. This review is devoted to biobanking as a key component of modern research in personalized medicine, as well as to the status and prospects for developing this area in phthisiology and infectious diseases combined with tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, biobank, combined pathology, personalized medicine.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № АААА-А18-118072390015-9.

Umpeleva T. V.* ORCID: 0000-0001-8014-1230, Vakhrusheva D. V. ORCID: 0000-0001-6085-6466, Skornyakov S. N. ORCID: 0000-0003-0366-9634.

*Corresponding author:
tumpeleva@ya.ru

Received: 08/10-2021
Revision Received: 24/10-2021
Accepted: 28/10-2021

For citation: Umpeleva T. V., Vakhrusheva D. V., Skornyakov S. N. Biobank as a key component of supporting research in phthisiology and infectious diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3084. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3084

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, ТВ — Tuberculosis Biomarkers.

Введение

Первые коллекции тканей человека с целью обучения и проведения исследований начали собирать ~150 лет назад, а термин "биобанк" в отношении использования биологического материала человека впервые был упомянут в мировой лите-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: tumpeleva@ya.ru
Тел.: +7 (903) 078-03-73
[Умпелева Т. В.* — к.б.н., в.н.с. отдела микробиологии и доклинических исследований, ORCID: 0000-0001-8014-1230, Вахрушева Д. В. — к.б.н., зав. отделом микробиологии и доклинических исследований, ORCID: 0000-0001-6085-6466, Скорняков С. Н. — д.м.н., зав. научно-клиническим отделом, ORCID: 0000-0003-0366-9634].

ратуре в 1996г, в публикации, посвященной факторам риска развитии рака [1]. С тех пор наблюдается экспоненциальный рост числа исследований, посвященных вопросам биобанкирования [2], а сама область биобанкирования за эти годы существенно изменилась. Начинаясь с небольших университетских коллекций, создаваемых для определенных научных проектов, биобанки переросли в крупные организации, финансируемые государством или коммерческими структурами, появились и виртуальные биобанки, содержащие только информацию об образцах [3]. В первую очередь эта тенденция обусловлена развитием и внедрением в медицину современных технологий, которые открыли перспективы для ее выхода на принципиально новый уровень — уровень персонализированного подхода. Согласно современным представлениям, персонализированная медицина строится на нескольких столпах: "омиксные" технологии (геномика, протеомика, метаболомика, эпигеномика), системная медицина, биоинформатика и биобанки [4]. Биобанк как критически важный компонент персонализированной медицины является источником высококачественных биологических образцов, которые должны обеспечить проводимым медицинским исследованиям статистическую мощность для значимых выводов.

Занимая доминирующее место в области изучения онкологии человека [5, 6], биобанки постепенно становятся неотъемлемой частью современных исследований и в других областях медицины [3, 7, 8], в т.ч. в области инфекционных заболеваний [9-12].

Цель настоящего обзора — дать общее представление о биобанках и провести анализ состояния и перспектив развития этого направления во фтизиатрии и сочетанной с туберкулезом инфекционной патологии.

Методологические подходы. Проведен анализ публикаций на ресурсах eLibrary, Google, PubMed по ключевым словам: биобанк (biobank), туберкулез (tuberculosis), инфекционные заболевания (infection disease). Глубина поиска составила 10 лет. Общее число результатов поиска по использованным ключевым словам составило >1500 источников.

Работа выполнена в рамках государственного задания, Рег. N НИОКТРАААА-А18-118072390015-9.

Результаты

Определение, общие требования к организации биобанка

На сегодняшний день понятие "биобанк" еще не является полностью устоявшимся, в последние годы многими авторами и организациями были предложены разные определения, а сам термин имеет ряд синонимов: хранилище, биорепозиторий, биологическая коллекция и другие. Согласно определению Международного сообщества по биологическим и экологическим репозиториям (ISBER — International society for biological and environmental repositories) "биобанк" — это официально сформированное физически существующее или виртуальное учреждение, которое может получать, обрабатывать, хранить и/или распространять образцы и/или пробы, а также ассоциированные с ними данные для применения в настоящий момент или в будущем [13]. Если первоначально термин "биобанк" применялся относительно хранения материала, полученного от человека, то сейчас это понятие расширилось и объединяет любые биологические образцы. По определению ISO (International Organization for Standardization) 20387 "Биотехнология — Биобанкинг — Общие требования для биобанкинга" биобанк — это организация, осуществляющая биобанкирование; в свою очередь биобанкирование — процесс сбора и хранения биологических образцов, включающий выполнение ряда процедур: процессинг, тестирование, анализ, распространение определенных биологических материалов, полученных от человека, животных, растений и микроорганизмов, и информации, с ними ассоциированной [14].

Среди различных классификаций наиболее общим является деление биобанков на популяционные и клинические. Популяционные биобанки направлены на сбор биологических образцов без определенных жестких критериев включения или исключения в отношении источников образцов. Цель таких коллекций — изучить роль индивидуальных генетических особенностей человека и воздействия внешних факторов на развитие заболеваний, путем объединения молекулярных данных с другими связанными данными (клиническими данными, результатами лабораторных тестов, данными изображений). Коллекции популяционных биобанков могут быть использованы для изучения популяционного иммунитета, что является важной составляющей эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Клинические биобанки ориентированы на определенные нозологические формы и создаются для возможности изучения патогенеза заболеваний и разработки новых терапевтических стратегий [2].

Возникая в разное время, в разных организациях и отраслях медицинской науки, каждый отдельный биобанк, даже при сборе одного и того же типа образцов, мог использовать свои стандарты сбора, хранения, характеристики образцов, что приводило к сложностям в использовании объединенных коллекций для проведения масштабных исследований и сопоставления результатов, полученных в отдельных лабораториях [15-17]. Поэтому унификация всех этапов работы с образцами является критически важным моментом в работе биобанков.

Важной вехой в стандартизации биобанкирования на международном уровне является выход в 2018г международного стандарта ISO 20387 "Биотехнология — Биобанкинг — Общие требования для биобанкинга", который прописывает общую стратегию организации биобанка [14]. Любой биобанк должен включать ряд необходимых компонентов: компетентный персонал, инфраструктуру (помещения, оборудование для хранения, аналитики, контроля), образцы (цельная кровь и компоненты, ткани, дезоксирибонуклеиновая кислота и др.), данные, характеризующие образцы и источники образцов, этический компонент (добровольное информированное согласие), систему контроля качества [18]. Стандарты регламентируют минимальные требования, которые должны выполняться при создании биобанков, однако они не могут учесть все особенности, характерные для каждой области медицины, поэтому каждый конкретный биобанк, основываясь на международных стандартах, должен выстраивать свою тактику работы, разрабатывая свой набор стандартов выполнения процедур (СОП — Стандартная Операционная процедура). В 2018г в России была создана национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию — НАСБИО. Цель организации — объединение усилий специалистов в области биобанкирования для развития сети биобанков в России. Одним из важных аспектов деятельности НАСБИО является проведение обучающих мероприятий по биобанкированию [19, 20].

Один из первостепенных вопросов, который необходимо решить при создании или развитии уже существующего биобанка — это его назначение (миссия). Коллекции образцов должны не просто храниться, они должны быть востребованы пользователями в ближайшем времени или отдаленной перспективе. Для этого необходимо выяснить потребности будущих клиентов биобанка, определить спектр задач, которые будут решаться с использованием коллекций биобанка. Выбор требуемых типов образцов задает алгоритмы работы и, соответственно, определяет всю работу будущего биобанка.

Биобанкирование во фтизиатрии

На сегодняшний день в мире существует лишь небольшое количество биобанков, связанных с *M. tuberculosis*, большинство коллекций биологического материала хранятся либо в больницах, либо в клинических и исследовательских лабораториях, часто в сочетании с другими видами возбудителей инфекционных заболеваний. Ряд организаций, имеющих такие коллекции биообразцов, создают большие консорциумы, которые осуществляют помощь в развитии исследований в этой области [21]. Один из таких консорциумов — MARK-TB (Markedly Accelerating Research with Knowledge of Tuberculosis Biomarkers,) ранее известный как Consortium for TB Biomarkers (CTB2), в который входит ряд организаций: Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance), TB (Tuberculosis Biomarkers) Trials Consortium и AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) Clinical Trials Group. Данный биобанк был создан для ускорения разработки новых лекарств и методов лечения туберкулеза путем исследования биомаркеров. Согласно планам, в этом коллективном биобанке будут храниться биологические образцы от 1 тыс. взрослых пациентов, которые в долгосрочной перспективе могут использоваться исследовательским сообществом по проблеме туберкулеза. Коллекция образцов включает цельную кровь, плазму, мочу, мокроту, рибонуклеиновую кислоту, выделенную из цельной крови [22].

В России на сегодняшний день отсутствует комплексный подход к сбору образцов от больных туберкулезом. Нет стандартизации процессов сбора, хранения, паспортизации образцов. Биологические образцы могут храниться в отдельных лабораториях, однако нет доступной информации о биообразцах из разных лабораторий. Не уточнены направления формирования биоколлекций для обеспечения приоритетных направлений развития научно-исследовательских работ и эпидемиологического мониторинга туберкулеза и других социально-значимых инфекций.

В последние годы в России заболеваемость и смертность населения от туберкулеза снижается [23], однако наблюдается рост частоты регистрации случаев заболевания, вызванного возбудителем с лекарственной устойчивостью [24]. В связи с этим постулат персонализированной медицины "лечить определенного пациента, определенное время и определенными лекарственными препаратами" становится все более актуальным. Особенности индивидуальной клинической картины заболевания в совокупности с геномными характеристиками микобактерий должны стать основой для формирования персонифицированного подхода в лечении больных туберкулезом. В соответствии с этим роль биобанков заключается в создании коллекций, предназначенных для изучения генетических особенностей человека, обуславливающих его восприимчивость к заболеванию туберкулезом, и предикторов неблагоприятных исходов, а также зависимости между индивидуальным фенотипом или генотипам пациента и его специфическим ответом на противотуберкулезную терапию [25]. Учитывая быстрое формирование устойчивости *M. tuberculosis* к новым противотуберкулезным препаратам, создаваемые коллекции биобанка должны позволить проводить оперативный поиск молекулярных механизмов устойчивости возбудителя к этим препаратам.

Также актуальной проблемой российской фтизиатрии является коморбидность — сочетание ту-

беркулеза и других патологий как инфекционной (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфекция, вирусные гепатиты) [26], так и неинфекционной природы (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, диабет и др.) [27, 28]. Установлено, что каждое дополнительное заболевание вносит свою специфику в течение туберкулезного процесса, отмечается взаимное утяжеление течения заболеваний, и туберкулез может длительное время оставаться не распознанным, поздно диагностированным [29, 30].

Учитывая возможность коморбидности, а также тот факт, что идеальный тип образца для поиска надежных биомаркеров туберкулеза до сих пор неизвестен, биобанк во фтизиатрии должен включать комплекс коллекций: не только культуры *M. tuberculosis*, но и образцы различных тканей и биологических жидкостей пациентов. Если говорить о сочетанной патологии ВИЧ-туберкулез, то важность сбора комплексной коллекции обусловлена тем, что некоторые ткани организма (лимфоидная ткань, ткань кишечника, ткани центральной нервной системы) являются резервуарами вируса, в которых продолжается его репликация несмотря на проводимую антиретровирусную терапию и неопределяемую стандартными методами вирусную нагрузку в крови [31, 32]. Коллекция биобанка может стать основой для проведения исследований, направленных на изучение взаимодействия различных ассоциаций микроорганизмов с организмом человека, причем не только патогенных, но и представителей естественной микробиоты человека [12].

Помимо диагностики и лечения, понимание путей передачи возбудителя и ее предотвращения является важной составляющей стратегий борьбы с туберкулезом, наиболее полную картину можно получить только при объединении данных классических эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований [33-36]. В России такой подход пока отсутствует, а единичные исследования, проведенные в разных регионах, с использованием разных подходов и технологий генотипирования (MIRU-VNTR — Mycobacterial interspersed repetitive units — variable number of tandem repeats, сполиготипирования, полногеномного секвенирования и их сочетаний), с отсутствием полных данных об источниках образцов, не позволяют эффективно управлять эпидемическим процессом [37-40]. Учитывая огромную территорию РФ, создание сети биобанков, работающих по единым стандартам, должно стать основой для проведения научных исследований во фтизиатрии, а также молекулярно-эпидемиологического мониторинга туберкулеза и сочетанных с ним инфекций [41]. Интеграция результатов полногеномного секвенирования *M. tuberculosis* с Федеральным регистром больных туберкулезом может явиться мощным инструментом, позволяющим отслеживать реальные пути трансмиссии возбудителя и управлять эпидемическим процессом.

Заключение

Биобанкирование является одним из современных и быстроразвивающихся направлений в медицине. Важность создания коллекций высококачественных биообразцов можно считать залогом успешных и достоверных результатов исследований в различных отраслях медицинской науки, включая фтизиатрию и инфектологию. Учитывая многогранность вопросов, поставленных перед фтизиатрией в настоящее время (проблемы диагностики и профилактики туберкулеза, рост лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, коморбидность) коллекция биобанка должна быть комплексной, т.е. содержать как культуры возбудителя туберкулеза, так и различные биообразцы (цельная кровь, сыворотка, моча, мокрота, операционный материал и другие), полученные от больных туберкулезом. Чтобы учесть предполагаемые особенности сочетания генотип/фенотип хозяина-патогена, которые можно встретить в различных регионах РФ, а также принимая во внимание большие расстояния между регионами, необходимо создание сети биобанков, работающих по единым стандартам. Доступность собранных биообразцов для широкого круга исследователей, работающих в этих областях, должны стимулировать проведение научных исследований и повысить их качество.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания, рег. № НИОКТР АААА-А18-118072390015-9.

Литература/References

1. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. J Mol Med (Berl). 1996;74(6):297-312. doi:10.1007/BF00207507.
2. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. J Transl Med. 2019;17(1):172. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.
3. Garcia M, Downs J, Russell A, et al. Impact of biobanks on research outcomes in rare diseases: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):202. doi:10.1186/s13023-018-0942-z.
4. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. EPMA J. 2016;7(1):4. doi:10.1186/s13167-016-0053-7.
5. Patil S, Majumdar B, Awan KH, et al. Cancer oriented biobanks: A comprehensive review. Oncol Rev. 2018;12(1):357. doi:10.4081/oncol.2018.357.
6. Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, et al. The OncoLifeS databiobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. J Transl Med. 2019;17(1):374. doi:10.1186/s12967-019-2122-x.

7. Hanif Z, Sufiyan N, Patel M, et al. Role of biobanks in transplantation. Ann Med Surg (Lond). 2018;28:30-3. doi:10.1016/j.amsu.2018.02.007.
8. Mercuri A, Turchi S, Borghini A, et al. Nitrogen biobank for cardiovascular research. Curr Cardiol Rev. 2013;9(3):253-9. doi:10.2174/1573403x113099990035.
9. Betsou F, Parida SK, Guillerm M. Infectious diseases biobanking as a catalyst towards personalized medicine: Mycobacterium tuberculosis paradigm. Tuberculosis (Edinb). 2011;91(6):524-32. doi:10.1016/j.tube.2011.07.006.
10. Branković I, Malogajski J, Morré SA. Biobanking and translation of human genetics and genomics for infectious diseases. Appl Transl Genom. 2014;3(2):30-5. doi:10.1016/j.atg.2014.04.001.
11. Müller H, Dagher G, Loibner M, et al. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of standardization, biosafety, biosecurity, and data management. Curr Opin Biotechnol. 2020;65:45-51. doi:10.1016/j.copbio.2019.12.004.
12. Wood MR, Yu EA, Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. Am J Trop Med Hyg. 2017;96(6):1274-84. doi:10.4269/ajtmh.16-0581.
13. ISBER Best Practices: Recommendations for repositories. LD Campbell (ed). 4th edition. ISBER. 2018:103.
14. Beuth Verlag. ISO 20387:2018-08 Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. 2018.
15. Capocasa M, Anagnostou P, D'Abramo F, et al. Samples and data accessibility in research biobanks: an explorative survey. Peer J. 2016;4:e1613. doi:10.7717/peerj.1613.
16. Doucet M, Becker KF, Björkman J, et al. Quality Matters: 2016 Annual conference of the national infrastructures for biobanking. Biopreserv Biobank. 2017;15(3):270-6. doi:10.1089/bio.2016.0053.
17. Ransohoff DF, Gourlay ML. Sources of bias in specimens for research about molecular markers for cancer. J Clin Oncol. 2010;28(4):698-704. doi:10.1200/JCO.2009.25.6065.
18. Ciaburri M, Napolitano M, Bravo E. Business planning in biobanking: How to implement a tool for sustainability. Biopreserv Biobank. 2017;15(1):46-56. doi:10.1089/bio.2016.0045.
19. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драпкина О.М. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
20. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreservation and Biobanking. 2021;73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
21. Swanepoel C, Snyders C, Isaacs S, et al. Biomarker discovery for diagnosis and treatment of tuberculosis: a role for biobanking? J Biorepos Sci Appl Med. 2015;3(1):47-56. doi: 10.2147/BSAM.S64571.
22. Markedly Accelerating Research with Knowledge of Tuberculosis Biomarkers https://www.mark-tb.org/. (05 Okt 2021).
23. Nechaeva OB. TB situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(8):15-24. (In Russ.) Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018;96(8):15-24. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
24. Burmistrova IA, Samoylova AG, Tyulkova TE, et al. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(1):54-61. (In Russ.) Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. и др. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). Туберкулёз и болезни лёгких. 2020;98(1):54-61. doi:10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61.
25. Mahomed S, Padayatchi N, Singh J, et al. Precision medicine in resistant Tuberculosis: Treat the correct patient, at the correct time, with the correct drug. J Infect. 2019;78(4):261-8. doi:10.1016/j.jinf.2019.03.006.
26. Nechaeva OB. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(11):7-17. (In Russ.) Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019;97(11):7-17. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
27. Gelberg IS, Alekso EN, Volf SB, et al. Description of the course of multiple drug resistant tuberculosis and efficacy of its treatment in the patients with confounding factors. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(6):51-2. (In Russ.) Гельберг И.С., Алексо Е.Н., Вольф С.Б. и др. Характеристика туберкулезного процесса с множественной лекарственной устойчивостью и эффективность его лечения у пациентов при наличии отягощающих факторов. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(6):51-2. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-6-51-52.
28. Kazimirova NE, Artemiev AM, Amirova ZR, et al. Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various comorbidities. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(6):61-2. (In Russ.) Казимирова Н.Е., Артемьев А.М., Амирова З.Р. и др. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(6):61-2. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62.
29. Borodulina EA, Vdoushkina ES, Kuznetsova AN, et al. Features of concominant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2019;11(4):70-8. (In Russ.) Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н. и др. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(4):70-8. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78.
30. Kolpakova T. The problem of comorbidity in the clinic of pulmonary tuberculosis. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal) 2011;2(78):48-51. (In Russ.) Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011;2(78):48-51.
31. Rose R, Nolan DJ, Maidji E, et al. Eradication of HIV from tissue reservoirs: challenges for the cure. AIDS Res Hum Retroviruses. 2018;34(1):3-8. doi:10.1089/AID.2017.0072.
32. Denton PW, Sogaard OS, Tolstrup M. Impacts of HIV cure interventions on viral reservoirs in tissues. Front Microbiol. 2019;10:1956. doi:10.3389/fmicb.2019.01956.
33. Murray M, Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. Bull World Health Organ. 2002;80(6):477-82.
34. Pourostadi M, Rashedi J, Poor BM, et al. Tuberculosis control and role of molecular epidemiology studies in Iran: A Systematic Review. Tanaffos. 2017;16(3):190-200.
35. Talarico S, Silk B, Shaw B, Cilnis M. Whole-genome sequencing for investigation of recent TB transmission in the United States. A training module https://www.cdc.gov/tb/programs/genotyping/default.htm. (05 Okt 2021).

36. Vluggen C, Soetaert K, Groenen G, et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis complex in Brussels, 2010-2013. PLoS One. 2017;12(2):e0172554. doi:10.1371/journal.pone.0172554.
37. Mokrousov I, Vyazovaya A, Solovieva N, et al. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation. BMC. Microbiol. 2015;15:279. doi:10.1186/s12866-015-0613-3.
38. Pasechnik O, Dymova MA, Stasenko VL, et al. Molecular & genetic characteristics of Mycobacterium tuberculosis strains circulating in the southern part of West Siberia. Indian J Med Res. 2017;146:49-55. doi:10.4103/ijmr.IJMR_162_16.
39. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe. BMC Genomics. 2018;19:762. doi:10.1186/s12864-018-5162-3.
40. Umpeleva T, Belousova K, Golubeva L, et al. Molecular characteristics of Mycobacterium tuberculosis in the “closed” Russian town with limited population migration. Infect Genet Evol. 2020;79:104174. doi:10.1016/j.meegid.2020.104174.
41. Semenenko TA, Anan’ina YuV, Boev BV, Gintsburg AL. Banks of biological resources in the system of basic epidemiological and clinical studies. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2011;10:5-9. (In Russ.) Семененко Т. А., Ананьина Ю. В., Боев Б. В., Гинцбург А. Л. Банки биологических ресурсов в системе фундаментальных эпидемиологических и клинических исследований. Журнал “Вестник РАМН”. 2011;10:5-9.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3051.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3051
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении

Сорокина А. Г.[1], Орлова Я. А.[1,2], Григорьева О. А.[1], Новоселецкая Е. С.[1,2], Басалова Н. А.[1,2], Александрушкина Н. А.[1,2], Виговский М. А.[1,2], Кириллова К. И.[1], Балацкий А. В.[1], Самоходская Л. М.[1,2], Данилова Н. В.[1,2], Дьячкова У. Д.[2], Федотов Д. А.[2], Акопян А. А.[1], Какоткин В. В.[2], Асратян Д. А.[1], Акопян Ж. А.[1,2], Ефименко А. Ю.[1,2]

[1]Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; [2]Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

При старении происходит нарушение способности организма поддерживать гомеостаз тканей и их эффективного восстановления после повреждений путем сложно регулируемого баланса между гибелью и обновлением клеток. Показано, что это может быть связано с избыточным накоплением в различных тканях сенесцентных (СК), или стареющих, клеток, что приводит к активации хронического асептического воспаления, дисфункции тканей и, в итоге, к развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Для оценки вклада СК в развитие старения организма человека и патогенез таких заболеваний ведется поиск их релевантных биомаркеров. Для успешной трансляции в клиническую практику подходов, направленных на регуляцию содержания СК в различных тканях, необходимо изучение взаимосвязей между установленными клиническими биомаркерами старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, системными показателями старения и биомаркерами СК на тканевом и клеточном уровнях.

Цель. Разработка и описание алгоритмов действий для создания биобанка образцов, полученных от пациентов в возрасте ⩾65 лет, в целях изучения биомаркеров накопления СК.

Материал и методы. Для сбора образцов была выстроена система взаимодействия между несколькими научными, клиническими и инфраструктурными подразделениями многопрофильного медицинского центра. На этапе преаналитической подготовки были разработаны нормативно-правовые акты, в т.ч. информированные согласия для пациентов, а также протоколы для каждого этапа исследования.

Результаты. Сформирована дорожная карта с разработанными алгоритмами действий для всех участников исследования, удобной и доступной системой аннотирования и хранения биологических образцов. К настоящему времени в коллекцию включены биологические образцы 7 различных типов (сыворотка периферической крови, образцы тканей, фиксированные в формалине и заключенные в парафиновые блоки, образцы разных типов клеток, выделенных из периферической крови, кожи и жировой ткани, образцы дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, кондиционированные среды для анализа секретома клеток), полученных от 82 пациентов. Накоплены массивы соответствующих анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также результатов экспериментальных исследований по оценке биомаркеров СК. С использованием коллекции проводится исследование по изучению взаимосвязей между клиническими, тканевыми и клеточными биомаркерами накопления СК и разработке подходов к регуляции их содержания в организме человека.

Заключение. Создание коллекции биологических образцов, с использованием которых от одного пациента получены данные на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях, открывает широкие возможности для исследований в области персонифицированной медицины и изучения механизмов развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: биобанк, сенесцентные клетки, биобанкирование, биологический материал, возраст-ассоциированные заболевания.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова и Междисциплинарной научно-образовательной школы "Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология" МГУ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: drsorokinaag@gmail.com
Тел.: +7 (915) 098-28-55

[Сорокина А. Г.* — н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2310-936X, Орлова Я. А. — д.м.н., доцент, ученый секретарь, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Григорьева О. А. — к.б.н., м.н.с. лаборатории репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины, ORCID: 0000-0003-2954-2420, Новоселецкая Е. С. — лаборант-исследователь лаборатории репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины, аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-0922-9157, Басалова Н. А. — лаборант-исследователь лаборатории репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины, аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-2597-8879, Александрушкина Н. А. — лаборант-исследователь лаборатории генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины, аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0003-4946-7843, Виговский М. А. — лаборант-исследователь лаборатории репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины, аспирант кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0003-2103-8158, Кириллова К. И. — н.с. отдела лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-0873-7387, Балацкий А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-6694-2231, Самоходская Л. М. — к.м.н., доцент, зав. отделом лабораторной диагностики, с.н.с. Евразийского центра по продовольственной безопасности (Аграрный центр), доцент факультета, ORCID: 0000-0001-6734-3989, Данилова Н. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической патологии, ассистент кафедры физиологии и общей патологии, ORCID: 0000-0001-7848-6707, Дьячкова У. Д. — студент, ORCID: 0000-0002-6119-8976, Федотов Д. А. — студент, ORCID: 0000-0002-3701-7354, Акопян А. А. — стажер по совместительству, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2362-9798, Какоткин В. В. — аспирант кафедры общей и специализированной хирургии, ORCID: 0000-0003-0352-2317, Асратян Д. А. — к.м.н., руководитель отделения, ORCID: 0000-0002-1975-9872, Акопян Ж. А. — к.м.н., зам. директора, зав. кафедрой клинического моделирования и мануальных навыков, ORCID: 0000-0002-0989-7825, Ефименко А. Ю. — к.м.н., зав. лабораторией репарации и регенерации тканей, доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0002-0696-1369].

им. М. В. Ломоносова. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Поступила 27/10-2020
Рецензия получена 26/09-2021
Принята к публикации 13/10-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Сорокина А. Г., Орлова Я. А., Григорьева О. А., Новоселецкая Е. С., Басалова Н. А., Александрушкина Н. А., Виговский М. А., Кириллова К. И., Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Данилова Н. В., Дьячкова У. Д., Федотов Д. А., Акопян А. А., Какоткин В. В., Асратян Д. А., Акопян Ж. А., Ефименко А. Ю. Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3051. doi:10.15829/1728-8800-2021-3051

Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging

Sorokina A. G.[1], Orlova Ya. A.[1,2], Grigorieva O. A.[1], Novoseletskaya E. S.[1,2], Basalova N. A.[1,2], Alexandrushkina N. A.[1,2], Vigovsky M. A.[1,2], Kirillova K. I.[1], Balatsky A. V.[1], Samokhodskaya L. M.[1,2], Danilova N. V.[1,2], Dyachkova U. D.[2], Fedotov D. A.[2], Akopyan A. A.[1], Kakotkin V. V.[2], Asratyan D. A.[1], Akopyan Zh. A.[1,2], Efimenko A. Yu.[1,2]

[1]Medical Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University. Moscow; [2]Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

With aging, tissue homeostasis and their effective recovery after damage is violated. It has been shown that this may be due to the excessive accumulation of senescent (SC) cells in various tissues, which leads to the activation of chronic sterile inflammation, tissue dysfunction and, as a result, to the development of age-related diseases. To assess the contribution of SC cells to human body aging and pathogenesis of such diseases, relevant biomarkers are studied. For successful translation into clinical practice of approaches aimed at regulating the SC cell content in various tissues, it is necessary to study the relationship between the established clinical biomarkers of aging and age-related diseases, systemic aging parameters, and SC biomarkers at the tissue and cellular levels.

Aim. To develop and describe action algorithms for creating a biobank of samples obtained from patients aged ⩾65 years in order to study biomarkers of SC cell accumulation.

Material and methods. To collect samples, an interaction system was built between several research, clinical and infrastructure departments of a multidisciplinary medical center. At the stage of preanalytical training, regulatory legal acts were developed, including informed consent for patients, as well as protocols for each stage of the study.

Results. A roadmap was formed with action algorithms for all participants in the study, as well as with a convenient and accessible system of annotations and storage of biological samples. To date, the collection includes biological samples of 7 different types (peripheral blood serum, formalin-fixed tissue samples and formalin fixed paraffin embedded tissue specimens, samples of different cells isolated from peripheral blood, skin and adipose tissue, samples of deoxyribonucleic and ribonucleic acids, cell secretome conditioned media) obtained from 82 patients. We accumulated relevant anamnestic, clinical and laboratory data, as well as the results of experimental studies to assess the SC cell biomarkers. Using the collection, the relationship between clinical, tissue and cellular biomarkers of SC cell accumulation was studied.

Conclusion. The creation of a collection of biological samples at the molecular, cellular, tissue and organism levels from one patient provides great opportunities for research in the field of personalized medicine and the study of age-related disease pathogenesis.

Keywords: biobank, senescent cells, biobanking, biological material, age-related diseases.

Relationships and Activities. The study was carried out within the state assignment of the Moscow Medical Research and Educational Center and Interdisciplinary Research and Educational School “Molecular Technologies of Living Systems and Synthetic Biology” of the Lomonosov Moscow State University. The work was carried out without grants and financial support from public, non-commercial and commercial organizations.

Sorokina A. G.* ORCID: 0000-0003-2310-936X, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Grigorieva O. A. ORCID: 0000-0003-2954-2420, Novoseletskaya E. S. ORCID: 0000-0002-0922-9157, Basalova N. A. ORCID: 0000-0002-2597-8879, Alexandrushkina N. A. ORCID: 0000-0003-4946-7843, Vigovsky M. A. ORCID: 0000-0003-2103-8158, Kirillova K. I. ORCID: 0000-0002-0873-7387, Balatsky A. V. ORCID: 0000-0002-6694-2231, Samokhodskaya L. M. ORCID: 0000-0001-6734-3989, Danilova N. V. ORCID: 0000-0001-7848-6707, Dyachkova U. D. ORCID: 0000-0002-6119-8976, Fedotov D. A. ORCID: 0000-0002-3701-7354, Akopyan A. A. ORCID: 0000-0002-2362-9798, Kakotkin V. V. ORCID: 0000-0003-0352-2317, Asratyan D. A. ORCID: 0000-0002-1975-9872, Akopyan Zh. A. ORCID: 0000-0002-0989-7825, Efimenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0696-1369.

*Corresponding author:
drsorokinaag@gmail.com

Received: 27/10-2021
Revision Received: 26/09-2021
Accepted: 13/10-2021

For citation: Sorokina A. G., Orlova Ya. A., Grigorieva O. A., Novoseletskaya E. S., Basalova N. A., Alexandrushkina N. A., Vigovsky M. A., Kirillova K. I., Balatsky A. V., Samokhodskaya L. M., Danilova N. V., Dyachkova U. D., Fedotov D. A., Akopyan A. A., Kakotkin V. V., Asratyan D. A., Akopyan Zh. A., Efimenko A. Yu. Creation of a collection of different biological sample types from elderly patients to study the relationship of clinical, systemic, tissue and cellular biomarkers of accumulation of senescent cells during aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3051. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3051

ИС — информированное согласие, МСК — мезенхимальные стромальные клетки, СК — сенесцентные клетки, SASP — senescence-associated secretory phenotype (фенотип, ассоциированный со старением).

Введение

Старение — многофакторный биологический процесс, вызывающий прогрессирующее ухудшение состояния многих органов и тканей [1]. Возраст является фактором риска таких хронических патологий, как онкологические [2], сердечно-сосудистые [3] и нейродегенеративные заболевания [4], метаболический синдром [5] и др. Выявление, так называемых, признаков, или биомаркеров, старения стало преимуществом для исследований в этой области, поскольку оно позволило изучить патофизиологические механизмы и отсрочить появление множества связанных с возрастом синдромов и симптомов [6]. Среди всех признаков старения механизмы клеточного старения считаются ключевыми факторами этого комплексного процесса [7] и их исследование становится одной из первостепенных задач.

Ведущей теорией, объясняющей процессы старения организма, является теория сенесцентности (лат. "*senex*" — старение), предполагающая накопление с возрастом во всех тканях сенесцентных клеток (СК). Сенесцентность рассматривают как временную или постоянную остановку клеточного роста: СК задерживаются в фазе G1 или G2/M клеточного цикла и в них активируются механизмы устойчивости к апоптозу, что затрудняет элиминацию этих клеток. Показано, что при этом они приобретают специфический секреторный фенотип, ассоциированный со старением — SASP (senescence-associated secretory phenotype), для которого характерна повышенная продукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков, разрушающих внеклеточный матрикс, и других просенесцентных факторов, нарушающих структуру и функцию окружающих клеток и ткани в целом [8]. Важно отметить, что относительно небольшое количество стареющих клеток (10%) достаточно для распространения клеточного старения на окружающие клетки, а также на другие ткани через SASP. При этом при некоторых хронических заболеваниях, например, при сахарном диабете, в СК дополнительно развивается ответ на повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты, что увеличивает нарушение гомеостаза в тканях и распространение просенесцентных повреждающих сигналов [7].

В клинической практике разрабатываются различные подходы к регулированию активности СК. Так, ограничение калорийности без недоедания в настоящее время является наиболее эффективным негенетическим вмешательством для замедления старения, и предполагается, что оно может снизить нагрузку на клетки, связанную со старением [9]. В частности, показано, что определенные типы диет могут снизить уровень СК в печени и кишечнике мышей [10]. Однако в этой области требуются углубленные исследования, поскольку в настоящее время работы, как правило, выполнены на одном типе клеток или органе, что ограничивает информацию, которая может быть получена в отношении индукции старения. До сих пор большинство исследований *in vitro*, связанных со старением, или данных, показывающих влияние избытка/недостатка питательных веществ на этот процесс, представлены на фибробластах в качестве клеточной модели. Следовательно, необходимы исследования клеток другого типа, например, эндотелиальных, которые особенно склонны к повреждению и дисфункции во время старения, а также изучение старения в компартменте постнатальных стволовых и прогениторных клеток.

Безусловно, выделяют фенотипические отличительные признаки старения, но ученых, в первую очередь, интересуют молекулярные маркеры, которые могут отражать механизмы, лежащие в основе возрастного статуса. В идеале необходимы количественные биомаркеры, которые позволили бы конкретно определять биологический возраст (здоровое старение) человека, независимо от его предрасположенности к болезни (ускоренное старение). Очевидно, что биомаркеры должны соответствовать ряду критериев, в т.ч. они должны прогнозировать скорость старения, определяться, по возможности, неинвазивно или с использованием малоинвазивных методик, давать возможность многократно осуществлять исследование, не причиняя вреда человеку. Кроме того, биомаркеры должны быть индикаторами биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [11].

Таким образом, для оценки вклада СК в развитие старения организма человека и патогенез таких заболеваний ведется поиск их релевантных биомаркеров. Для успешной трансляции в клиническую практику подходов, направленных на регуляцию содержания СК в различных тканях, необходимо изучение взаимосвязей между установленными клиническими биомаркерами старения и развитием возраст-ассоциированных заболеваний, системными показателями старения и биомаркерами СК на тканевом и клеточном уровнях. В рамках биобанкирования биоматериалов человека необходимо обеспечить возможность анализа таких маркеров в разных типах биологических образцов от одного пациента, что представляет собой непростую задачу. Поэтому целью настоящей работы были разработка и описание алгоритмов действий для создания биобанка образцов, полученных от пациентов в возрасте ⩾65 лет, для изучения биомаркеров накопления СК.

Материал и методы

Включение пациентов в исследование. В исследование, проводимое на базе Медицинского научно-образо-

вательного центра (МНОЦ) МГУ им. М. В. Ломоносова, было включено 82 пациента мужского и женского пола в возрасте ⩾65 лет, направленных на плановое оперативное вмешательство, предполагающее проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов и отвечающих критериям включения/невключения. Всем пациентам проводили оценку жесткости артериальной стенки (скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление), а также осуществляли забор биоматериалов (периферическая кровь, кожа, подкожная жировая клетчатка), из которых затем выделяли клетки различного типа, и проводили подготовку образцов тканей для гистологического анализа с целью оценки различных биомаркеров СК.

Критерии включения:

• Пациенты мужского и женского пола в возрасте ⩾65 лет, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола.

• Наличие подписанного пациентом информированного согласия (ИС) на участие в исследовании.

• Показания к плановому оперативному вмешательству, предполагающему проведение хирургического разреза в области передней брюшной стенки или крупных суставов.

Критерии невключения:

• острый инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;

• хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса;

• онкологические или системные заболевания в анамнезе;

• психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования;

• наличие в анамнезе любого существенного, по мнению врача-исследователя, состояния/заболевания или обстоятельства, препятствующего включению в исследование;

• неспособность/нежелание пациента предоставить подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

• противопоказания для проведения оперативного лечения на момент включения.

Все работы по созданию и использованию коллекции были одобрены решением Локального этического комитета МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (№ 7 от 29.10.2018г). Работа по созданию коллекции была разделена на несколько этапов. В рамках преаналитического этапа сотрудники научного и клинического отделов совместно проводили планирование исследования и организацию логистики с учётом ресурсов медицинского центра. На этом этапе были разработаны нормативно-правовые акты, в т.ч. ИС для пациентов и протоколы действий для каждого этапа исследования, составлена дорожная карта движения материалов (рисунок 1).

При поступлении в приёмное отделение пациент проходил процедуру скрининга, получал ИС, врач-терапевт отвечал на все возникающие вопросы и в дальнейшем поддерживал контакт с пациентом на протяжении всего участия в исследовании. После подписания ИС осуществляли забор периферической крови у пациента (до 20 мл), в условиях клинического отделения проводили неинвазивное исследование жёсткости артерий. В процессе хирургического вмешательства в асептических условиях операционной забирали образцы биоматериала (подкожная жировая ткань в количестве 1-5 мл и участок кожи 3-5 мм^2) для гистологического анализа и выделения клеток.

В лабораторных подразделениях (клинико-диагностическая лаборатория и отдел патоморфологии) проводили первичную обработку поступивших образцов биоматериала и внутреннюю маркировку с использованием штрих-кодирования. В научном подразделении (Институт регенеративной медицины МНОЦ) проводили выделение и культивирование клеток по отработанным ранее протоколам. Все ассоциированные с биологическими образцами данные вводили в унифицированную электронную базу данных, включавшую как раздел с ограниченным доступом с идентификационными данными, объединяющими внутренние кодировки всех подразделений, участвующих в формировании коллекции, так и раздел с расширенным доступом с деперсонифицированными данными, характеризующими все полученные биологические образцы.

Получение биологических образцов для создания коллекции. Взятие периферической крови проводилось медицинской сестрой в пластиковые пробирки объёмом 9 мл с добавленной в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Для перемешивания крови с антикоагулянтом после взятия материала необходимо было перевернуть пробирку 2-3 раза. Из периферической крови выделяли мононуклеарные клетки в градиенте плотности на фиколле (ПанЭко, Россия). Мононуклеары, выделенные по стандартному протоколу, отмывали два раза фосфатным буфером (ПанЭко, Россия) и центрифугировали при 300 g в течение 5 мин, после чего клетки ресуспендировали в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина (Sigma, США) в фосфатном буфере и считали их количество с помощью прибора Countess II FL Automated Cell Counter (ThermoFisher, США). Аликвоты мононуклеаров крови (1:4:1) окрашивали флуоресцентными антителами к маркерным белкам отдельных субпопуляций CD34 (флуорофор APC), CD3 (флуорофор FITC) и к изотипическому контролю (IgG) для CD34 (флуорофор APC). Для аликвоты с мечением на CD3 на проточном цитофлуориметре/сортере BD FACSAria III (BD BioSciences, США) провели сортинг клеток (CD3+). Субпопуляция CD3+ клеток была заморожена в осадке на -80^o С для экспериментов с целью оценки уровня мРНК ингибиторов клеточного цикла p16 и p21 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Часть выделенных клеток использовали для определения показателя длины теломер в лейкоцитах с использованием коммерческого набора Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (ScienCell, #8918), согласно протоколам, рекомендованным производителем.

Оставшиеся после выделения мононуклеарных клеток образцы плазмы передавали в клинико-диагностическую лабораторию, где образцы аликвотировали, часть аликвот замораживали при -20^o С как часть коллекции, а часть использовали для определения содержания в периферическом кровотоке ряда секретируемых стареющи-

ми клетками факторов (такими как уровень отдельных цитокинов и факторов роста в крови, включая компоненты SASP) с помощью соответствующих коммерческих наборов для иммуноферментного анализа.

Образцы кожи и подкожной жировой ткани, полученные от пациентов, разделяли на 2 части. Одна часть была предназначена для определения в тканях содержания СК, которые экспрессировали ингибитор клеточного цикла p16/INK4a. Для этого образцы кожи и подкожной жировой ткани, полученные в ходе операции, фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 24-48 ч после забора материала. Гистологическая проводка осуществлялась по стандартной методике с использованием 8 смен изопропилового спирта (общая продолжительность — 5,5 ч, температура 37° С) и 3 смен парафина (общая продолжительность — 5 ч, температура 62° С). Затем препараты заливали в парафиновые блоки, которые длительно хранили при комнатной температуре. Далее с парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм, которые монтировали на предметные стекла (Menzel GmbH&Co KG, Германия). Окрашивание проводили по стандартной методике с использованием гематоксилина Майера и эозина (PanReac AppliChem, Испания) и изучали препараты под световым микроскопом Leica DM LB2 для контроля качества получения биологических образцов в составе коллекции с целью последующего определения в тканях содержания СК.

Вторую часть полученных тканей использовали для выделения дифференцированных специализированных клеток (фибробластов) и мезенхимных стволовых/стромальных клеток (МСК). Для этого образцы тканей помещали в стерильный солевой раствор Хэнкса (ПанЭко, Россия), содержащий 5-кратную концентрацию антибиотиков (500 ед./мл пенициллина, 500 ед./мл стрептомицина, HyClone, США). Извлекали биоптат из раствора в условиях стерильного ламинарного бокса. Затем для выделения фибробластов дермы очищали биоптат от хирургической пленки и прилежащей жировой ткани, измельчали ножницами и помещали кусочки дермы в стерильную чашку Петри. Сверху кусочки придавливали стерильным покровным стеклом и добавляли в чашку полную среду роста DMEM (HyClone, США), содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (HyClone, США), 1% раствора антибиотиков (100 ед./мл пенициллина, 100 ед./мл стрептомицина, HyClone, США). Через 7-14 сут. визуально при помощи микроскопа детектировали фибробласты, выползшие на поверхность культуральной чашки из эксплanta. Остатки эксплanta удаляли из чашки, прикрепившиеся клетки снимали раствором трипсина (HyClone, США) и рассаживали равномерно.

Для получения МСК в условиях стерильного ламинарного бокса механически измельчали жировую ткань с помощью ножниц, после чего смешивали с раствором коллагеназы I типа (200 ед./мл) (Worthington, США) и диспазы (40 ед./мл) (Sigma, США) при соотношении объема ткани к объему ферментативного раствора 1:2. Инкубировали ткань при 37° С от 40 до 60 мин, периодически интенсивно встряхивая. К полученной суспензии добавляли равный объем среды роста AdvanceSTEM™ (HyClone, США) с 10% Advance Stem Supplement (HyClone, США) для инактивации ферментов и центрифугировали при 200 g 10 мин. Фракцию адипоцитов и супернатант удаляли. Полученный осадок ресуспендировали в 10 мл свежей полной среды роста, после чего пропускали через сито диаметром 100 мкм (BD Falcon, США) для удаления дебриса. Центрифугировали полученную суспензию клеток при 200 g 5 мин. Супернатант удаляли, к осадку добавляли стерильную дистиллированную воду для лизиса эритроцитов. Через 2 мин к суспензии добавляли 1/10 объема 10-кратного раствора фосфатно-солевого буфера для восстановления осмомолярности. Полученную суспензию центрифугировали при 200 g 5 мин, ресуспендировали клетки в среде роста. Клетки подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток Countess (InvitroGen, США) и высаживали в чашки Петри в количестве 50 тыс. кл./мл. Инкубировали при 37° С, 5% CO_2. На следующий день в чашках меняли среду роста на свежую для удаления неприкрепленных клеток.

Для культивирования МСК жировой ткани использовали среду роста AdvanceSTEM™ (HyClone, США) с 10% Advance Stem Supplement (HyClone, США), 1% антибиотиков (100 ед/мл пенициллина и 100 ед./мл стрептомицина, HyClone, США), 1% GlutaMAX (Gibco, США). Среду меняли на свежую каждые 3 дня. По мере достижения клетками 80-90% конфлюента клетки пассировали, для чего из чашки Петри отбирали среду роста, промывали прикрепленные клетки раствором Версена, а затем инкубировали в растворе диссоциирующего агента HyQTase (HyClone, США) в течение 5 мин. Открепившиеся клетки собирали в чашки, добавляли равный раствор полной среды роста и центрифугировали при 200 g 5 мин. Полученный осадок ресуспендировали в свежей порции среды роста и высаживали на чашки Петри в количестве 50 тыс. кл./мл.

Для оценки жизнеспособности клеточных линий клетки первого пассажа снимали с чашек Петри, как описано выше, подсчитывали их количество и определяли жизнеспособность с помощью окрашивания трипановым синим. Для этого 10 мкл суспензии клеток смешивали с 10 мкл трипанового синего (Gibco, США), помещали 10 мкл суспензии в слайд и подсчитывали число светлых клеток (жизнеспособные) и темных (мертвые) с помощью автоматического счетчика клеток Countess (InvitroGen, США). Жизнеспособность рассчитывали, как соотношение живых клеток к их общему количеству. Жизнеспособность клеточных линий на первом пассаже составляла 90,5±4,5%.

Для оценки скорости роста и пролиферативного потенциала клеток МСК жировой ткани и фибробласты кожи первого пассажа высаживали в 6-луночный планшет (100 тыс. кл./лунку), после чего планшет помещали в автоматизированную систему IncuCyte® ZOOM Live Cell Analysis System (Essen Bioscience, США) для прижизненной съемки состояния клеточной культуры. Съемку осуществляли с периодичностью 1 раз/ч в течение 96 ч (16 полей зрения/лунку). Встроенное программное обеспечение прибора позволяет оценивать площадь, занятую клетками, с помощью наложения “маски” на полученные изображения и, таким образом, вычислять процент конфлюента клеточной культуры. Увеличение конфлюента прямо коррелирует с увеличением числа клеток, что позволяет судить о скорости роста клеточной культуры по вычисляемым параметрам времени лаг-фазы и времени прироста монослоя за 48, 72 и 96 ч. Лаг-фаза — период времени, необходимого клеткам для прикрепления к пластику и подготовки к митотическому делению. В это время клетки не пролиферируют. Быстрый переход

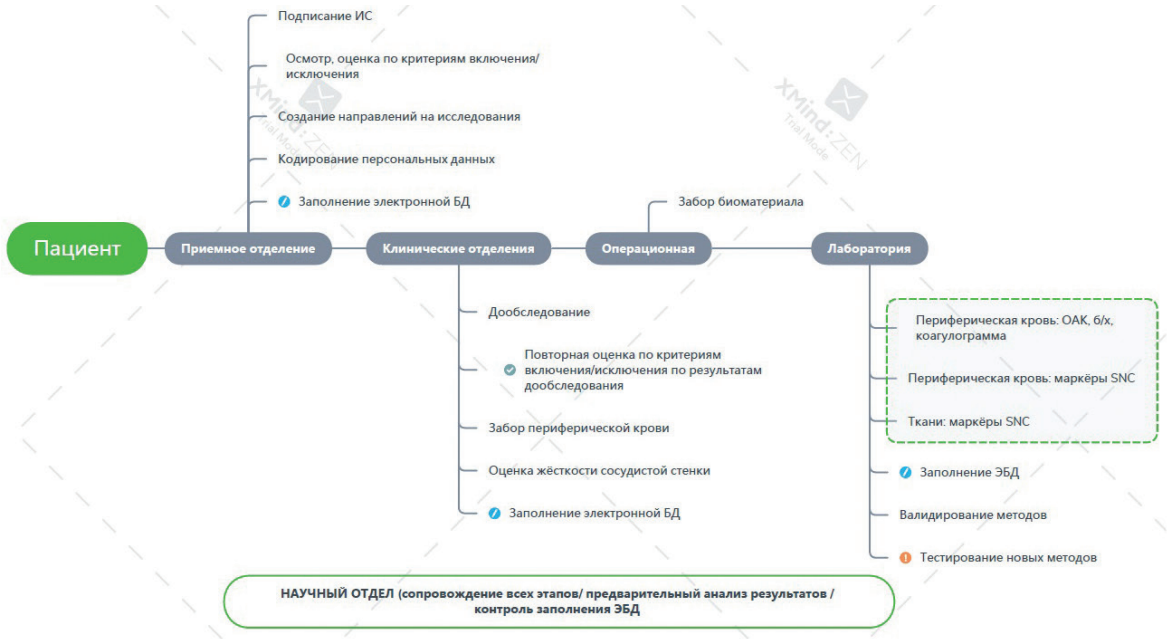


Рис. 1 Этапы получения биоматериалов от одного пациента и ассоциированных с ними данных для создания коллекции.

клеток из лаг-фазы (короткий период времени) в фазу активного деления (экспоненциального роста) свидетельствует о способности клеток к быстрой адаптации и высоких пролиферативных свойствах. На полученных с помощью системы IncuCyte® ZOOM изображениях был проведен анализ пролиферативного потенциала клеточных культур. Для каждой клеточной линии была получена кривая пролиферации, отражающая увеличение плотности монослоя с течением времени.

С целью анализа секрето́ма клеток получали образцы кондиционированной среды. Для этого МСК жировой ткани или фибробластов 2-го пассажа высаживали в чашку Петри, наращивали до получения 80-90% монослоя. Трижды промывали монослой с помощью раствора Хэнкса по 5 мин для удаления остатков сыворотки. После этого добавляли 2,2 мл соответствующей среды роста без сыворотки, содержащей 1% бычьего сывороточного альбумина, и культивировали в течение 72 ч. Полученную кондиционированную среду собирали с чашки, центрифугировали при 500 g 10 мин для удаления клеточного дебриса, собирали супернатант, добавляли коктейль ингибиторов протеаз. Образцы кондиционированной среды аликвотировали, замораживали и хранили при -80° С. Клетки снимали с чашки Петри, как описано выше, и подсчитывали их число для дальнейшей стандартизации количества секретированных в среду факторов на число клеток-продуцентов.

Криохранение выделенных клеточных линий осуществляли следующим образом. МСК жировой ткани или фибробластов дермы 1-го пассажа снимали с чашек Петри, центрифугировали при 200 g 5 мин, супернатант отбирали, а полученный осадок ресуспендировали в среде для криохранения клеточных линий Synth-a-Freeze (Gibco, США) в концентрации 1 млн кл./мл. Полученную суспензию помещали в криопробирки в количестве 0,5 или 1 млн кл и замораживали в штативах CoolCell (Biocision, США) со снижением температуры на 1° С/мин при -80° С. Через 24 ч крипробирки с клетками переносили в крихранилище и помещали в жидкий азот при температуре -196° С, при которой осуществляли хранение образцов. Таким образом, была создана коллекция клеточных линий от пациентов ⩾65 лет. От каждого пациента в коллекцию было заложено не <2 ампул с клетками, жизнеспособность клеток перед заморозкой составляла не <85%.

Часть полученных клеточных образцов подвергали дальнейшей обработке с целью оценки абсолютной длины теломерных участков хромосом и активности теломеразы в выделенных клетках с использованием коммерческих наборов Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit (ScienCell, #8918) и Telomerase Activity Quantification qPCR Assay Kit (TAQ) (ScienCell, #8928), соответственно, согласно протоколам, рекомендованным производителем. Для этого часть клеток 2-го пассажа, предназначенных для выделения нуклеиновых кислот, в состоянии конфлюента промывали 2 раза раствором фосфатно-солевого буфера (ПанЭко) и добавляли к прикрепленным клеткам 200 мкл коммерческого RLT-лизис-буфера (Qiagen), после чего собирали клеточный лизат с лунки планшета с помощью стерильного скребка, помещали в пробирку типа эппендорф, замораживали и хранили при -80° С.

Другую часть клеток 2-го пассажа, предназначенных для выделения белка и дальнейшего анализа методом иммуноблоттинга, промывали 2 раза раствором фосфатно-солевого буфера (ПанЭко) и добавляли к прикрепленным клеткам 100 мкл лизис-буфера (Qiagen) с предварительно добавленным коктейлем ингибиторов протеаз без разведения (Sigma). Клеточный лизат собирали с лунки планшета с помощью стерильного скребка, помещали в пробирку типа эппендорф, замораживали и хранили при -80° С.

Результаты

Для формирования коллекции необходимо было организовать работу нескольких подразделений,

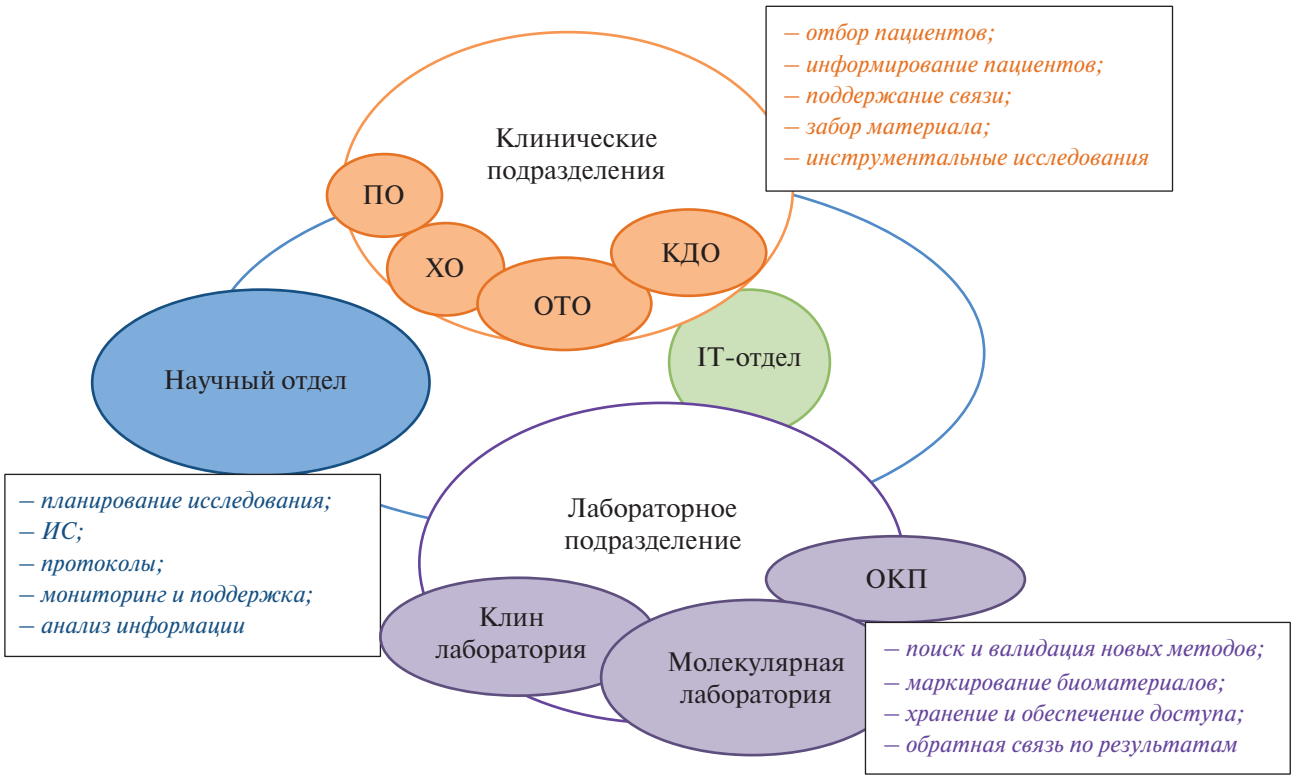


Рис. 2 Организация работы отделений в рамках исследования.
Примечание: ПО — приемное отделение, ХО — хирургическое отделение, ОТО — отделение травматологии и ортопедии, КДО — клинико-диагностическое отделение, ОКП — отделение клинической патологии.

в т.ч. 4-х клинических отделений и 3-х лабораторных подразделений (рисунок 2). За каждым подразделением, помимо специализированных опций, были закреплены дополнительные функции для обеспечения системного выполнения исследования. Заполнение электронной базы данных было распределено между всеми участниками исследования, контроль соответствия и своевременности заполнения, а также устранение технических нестыковок осуществляли сотрудники научного отдела. Ряд функций был распределён с учётом возможной взаимозаменяемости исполнителей.

В исследование было включено 82 пациента (соотношение муж/жен — 1/3,7) в возрасте от 65 до 90 лет (средний возраст 71,6 года, медиана 71 год). У всех пациентов был собран анамнез, проведено объективное обследование, перед хирургическим вмешательством проведен забор периферической крови, оценена жесткость артериальной стенки неинвазивным методом, осуществлен забор кожи и подкожно-жировой клетчатки в рамках оперативного вмешательства.

Для всех пациентов получены данные общего и биохимического анализов крови, коагулограммы. Кроме того, проведен анализ липидного профиля, на основании которого с учётом возраста и сопутствующих заболеваний оценивали риска развития сердечно-сосудистых событий пациентов по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). В качестве установленного клинического биомаркера сосудистого старения у всех пациентов оценена жесткость сосудистой стенки магистральных артерий неинвазивным осциллометрическим методом в положении сидя и лежа с помощью диагностической системы “BPLab Vasotens”.

К настоящему времени в коллекцию включены биологические образцы 7 различных типов (сыворотка периферической крови, образцы тканей, фиксированные в формалине и заключенные в парафиновые блоки, образцы разных типов клеток, выделенных из периферической крови, кожи и жировой ткани, образцы дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, кондиционированные среды для анализа секрето́ма клеток с целью количественной оценки компонентов SASP). В базе данных объединены массивы соответствующих анамнестических, клинических и лабораторных данных, а также результатов экспериментальных исследований по оценке биомаркеров СК в разных типах биологических образцов. Следует отметить, что не для всех пациентов, включенных в исследование, удалось выделить жизнеспособные клеточные линии из тканей, способные к пролиферации в культуре, поэтому для части пациентов в составе коллекции образцы выделенных из тканей клеток обоих типов отсутствуют. Для большинства паци-

ентов были сформированы криоколлекции клеточных линий, выделенных из разных тканей: дермальных фибробластов как дифференцированных специализированных клеток, и МСК, содержащих субпопуляцию мультипотентных стволовых клеток.

Обсуждение

Создание уникальной биологической коллекции, включающей биологические образцы различного типа, полученные от пациентов старшей возрастной группы, оказалось трудной и интересной задачей, которая была с успехом реализована. На каждом этапе от планирования исследования и организации процесса до этапов хранения и поддержания процесса набора биоматериала возникали определенные сложности: для части из них находились простые решения, для некоторых обсуждение оптимального выхода продолжается до сих пор.

В этой статье хотелось бы поднять ряд вопросов, которые необходимо учитывать при разработке методических подходов и рекомендаций в области биобанкирования при создании подобных коллекций.

Конфиденциальность и безопасность vs доступность данных. Одной из целей организации биобанков является широкая доступность для исследователей накопленной и качественно собранной информации. В то же время при формировании и хранении больших данных исследователи сталкиваются с проблемой поиска методов защиты персональных данных. В данном случае выбрана система кодирования данных, где в индивидуальном коде пациента указывался доступ к результатам анамнеза, лабораторных и инструментальных данных без предоставления информации об индивидуальных персональных данных.

При создании системы индивидуального кодирования следует учитывать количество символов в одном коде и возможность перевода буквенного/цифрового кода в штрих-код. Помимо увеличения риска технических ошибок, проблема состоит в том, что на определённых этапах лабораторных исследований маркировка биообразцов была ограничена (длинный код сложно указать на ограниченном пространстве). Это потребовало введения новой упрощённой системы кодирования уже по ходу проведения исследования и осложнило дальнейшую работу из-за необходимости соотносить данные от нескольких систем кодирования.

Информированность пациентов. В ИС пациентам предоставлена возможность самостоятельно выбрать и указать ограничения, в которых биоматериалы и данные могут/не могут быть использованы (см. Приложение 1 с ИС). Такая формулировка позволяет пациентам занимать активную позицию, вовлекаться в процесс обсуждения исследования и разделять ответственность.

Кроме того, следует отметить, что с учётом низкого уровня информированности населения о правилах, целях и особенностях создания биобанков в России, пациентам требуется дополнительная информационная поддержка и после подписания ИС. Предпочтительным оставалось индивидуальное общение пациента с лечащим врачом или научным сотрудником, в то время как бумажные и электронные ИС не содержали полной информации, поскольку запросы пациентов значимо превышали требования к ИС. Представлялось целесообразным создание универсальных бумажных и электронных брошюр для пациентов по соответствующей тематике, а также отдельное создание пула ответов на наиболее частые вопросы, касающиеся безопасности пациентов при участии в донорстве биоматериала (например, бот-система).

Передача образцов, отслеживание и маркировка. Необходимым условием для организации набора биообразцов является наличие нескольких лечебных и диагностических профилей медицинского учреждения на одной территории. Для улучшения качества взаимодействия между подразделениями, передачи и контроля движения биологического материала создавали и активно использовали электронные средства коммуникации (системы быстрых уведомлений мессенджеров), что позволяло оперативно информировать о текущей ситуации всех участников исследования. Это особенно важно при необходимости быстрой передачи биоматериалов в другие подразделения, например, для выделения клеточных линий, когда от скорости этого процесса зависит эффективность выделения клеток и их жизнеспособность.

Кроме того, активно использовали несколько типов систем обратной связи для оперативного корректирования тактики по тому или иному пациенту.

Дублирование электронных лабораторных направлений бумажными имело как преимущества, так и недостатки (например, сложная маркировка тяжело наносилась на часть материалов, но она же позволяла не дублировать забор крови, если пациенту необходимо было плановое обследование в рамках госпитализации), поэтому в данном вопросе окончательный консенсус между подразделениями ещё не достигнут.

Даже в условиях территориальной доступности всех отделений-участников исследования между собой, наличия инфраструктуры биобанка и продуманной системы маркировки, возникали непредвиденные логистические и организационные проблемы, которые не удавалось предвидеть заранее. Так, путь биоматериала был организован по конвейерной схеме, когда каждый следующий этап предполагал успешное прохождение предыдущего (забор материала в операционной осуществлялся только после

того, как пациент прошёл двойную систему контроля соответствия критериям включения/невключения). Однако возникали ситуации, когда результаты исследования приходили позднее проведённых последующих манипуляций: гемолиз крови в пробирке, не удалось взять материал во время оперативного вмешательства в связи с объективными сложностями, во время операции выявляли заболевание, препятствующее участию пациента в исследовании. Это приводило к тому, что в данных на некоторых пациентов появлялись пропуски, которые невозможно было заполнить, что влияло и на статистическую обработку, и на аналитическую справку при работе с базой данных. Использование сложных статистических методов при анализе результатов позволяет корректировать эти проблемы, однако при определенных дизайнах исследований такие особенности могут создать сложности, что необходимо учитывать при работе с биологическими коллекциями.

Контроль качества на различных этапах исследования. По мере проведения исследования и прохождения всех этапов создания подобной коллекции стало очевидно, что необходима дополнительная опция контроля качества проведения каждой фазы исследования. В первую очередь, это касалось клинических подразделений. В частности, необходимо было провести калибровку по минимально необходимому количеству крови/ткани для различных отделений. Так, например, забор кожи и жировой ткани технически значимо отличался при различных оперативных вмешательствах (изначально обязательным условием было только требование к типу ткани и неиспользование коагулятора при ее заборе), в дальнейшем потребовалось введение дополнительных разъяснений по забору при каждом типе оперативного вмешательства. Благодаря своевременной информационной поддержке научного отдела и оперативным перестроениям работы клинических отделов большинство данных задач были решены.

Заключение

На базе Университетской клиники МГУ удалось создать уникальную коллекцию биологических образцов различных типов, с помощью которых от одного пациента старшей возрастной группы стало возможным получение экспериментальных данных, отражающих накопление СК на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Осуществить задуманное удалось благодаря наличию мультидисциплинарной команды и организации взаимодействия, при котором все этапы исследования проводили в медицинском центре и не привлекали к работе внешние учреждения. Наличие современной инфраструктуры для биобанкирования, включая системы хранилищ, как информационных, так и для биологических образцов различных типов, позволило создать доступную и удобную в использовании коллекцию и ассоциированную с ней базу данных для изучения взаимосвязей между клиническими, тканевыми и клеточными биомаркерами старения.

Создание биобанка такого типа открывает широкие возможности для исследований в области персонифицированной медицины и изучения механизмов развития возраст-ассоциированных заболеваний. Полученные данные могут быть использованы и для разработки новых подходов к регуляции содержания СК клеток в организме человека.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова и Междисциплинарной научно-образовательной школы “Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология” МГУ им. М. В. Ломоносова. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Литература/References

1. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. Cell. 2005;120(4):437-47. doi:10.1016/j.cell.2005.01.027.
2. Magalhães JP de. How ageing processes influence cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(5):357-65. doi:10.1038/nrc3497.
3. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. Circulation Res. 2012;110(8):1097-108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
4. Lardenoije R, Pishva E, Lunnon K, et al. Neuroepigenetics of Aging and Age-Related Neurodegenerative Disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2018;158:49-82. doi:10.1016/bs.pmbts.2018.04.008.
5. Dominguez LJ, Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(1):5-11. doi:10.1097/MCO.0000000000000243.
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
7. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol. 2018;217(1):65-77. doi:10.1083/jcb.201708092.
8. Özcan S, Alessio N, Acar MB, et al. Unbiased analysis of senescence associated secretory phenotype (SASP) to identify common components following different genotoxic stresses. Aging. 2016;8(7):1316-29. doi:10.18632/aging.100971.
9. Maduro AT, Luís C, Soares R. Ageing, cellular senescence and the impact of diet: an overview. Porto Biomed J. 2021;6(1):e120. doi:10.1097/j.pbj.0000000000000120.
10. Wang C, Maddick M, Miwa S, et al. Adult-onset, short-term dietary restriction reduces cell senescence in mice. Aging. 2010;2(9):555-66. doi:10.18632/aging.100196.
11. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. Trends Cell Biol. 2018;28(6):436-53. doi:10.1016/j.tcb.2018.02.001.

Приложение 1. Информированное Согласие

Информация для пациента (участника исследования) и форма информированного согласия

Приглашение

Вас приглашают принять участие в научном исследовании.

В данном документе представлено описание исследования. Пожалуйста, найдите время, чтобы прочесть этот документ внимательно и решить, желаете ли Вы участвовать в этом исследовании или нет. Если у Вас по ходу ознакомления с данным документом возникнут вопросы, пожалуйста, обратитесь за разъяснением к Вашему лечащему врачу.

В чем цель этого исследования?

Исследование посвящено изучению процесса старения организма человека, а именно поиску взаимосвязей между клиническими, тканевыми и клеточными биомаркерами старения. Сложно регулируемый баланс между гибелью и обновлением клеток, обеспечивающий нормальное функционирование организма человека, может существенно нарушаться с возрастом, что, по данным многочисленных исследований, связано, в первую очередь, с накоплением в различных тканях так называемых сенесцентных, или стареющих, клеток (senescent cells). В рамках исследования у участников будут измерены различные показатели, характеризующие накопление сенесцентных клеток в тканях, такие как параметры жесткости сосудов, наличие в крови определенного набора биоактивных факторов, содержание специальных белков-ингибиторов клеточного деления в клетках крови, жировой ткани и кожи. Результаты исследования будут использованы для разработки подходов к регуляции содержания сенесцентных клеток в тканях, что позволит найти новые способы лечения тяжелых возраст-ассоциированных заболеваний.

Обязательно ли мне участвовать в этом исследовании?

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет. Это целиком и полностью Ваш выбор. Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента, согласие на участие в исследовании и сохранить их у себя, т.к. эти документы содержат полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача. Вы по-прежнему сможете в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании, не объясняя причин, и Ваше решение никак не отразится на качестве Вашего дальнейшего лечения. Вам сразу же сообщат, если в какой-то момент появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследование.

Потребуется ли госпитализация?

Вам будет предложена госпитализация для хирургического лечения основного заболевания. В процессе хирургической операции у Вас будет взят небольшой образец подкожной жировой ткани (1-5 мл) с небольшим участком кожи (3-5 мм^2) в асептических условиях операционной. Эта несложная операция не имеет никаких серьезных рисков для Вашего здоровья. Дополнительно перед операцией у Вас будет взят образец периферической крови (15-20 мл) для выделения клеток крови и сыворотки, необходимых для проведения лабораторных и научных исследований.

Какие исследования будут мне делать? Сколько времени на это понадобится? Вам необходимо будет перед хирургической операцией пройти дополнительное исследование, которое займет ~30 мин.

Вам будут выполняться:

– физикальный осмотр (включающий измерение роста, веса, артериального давления, частоты сердечных сокращений);

– забор крови в количестве 15-20 мл (приблизительно 1 столовая ложка) для проведения лабораторных и научных исследований;

– исследование жесткости артерий с помощью прибора BPlab.

Изменится ли мое медикаментозное лечение во время участия в исследовании? Для целей участия в исследовании никаких изменений медикаментозной терапии не требуется. Поскольку Вы будете находиться под постоянным контролем Вашего лечащего врача, на его усмотрение дозировки препаратов, которые Вы получаете, могут меняться. В любом случае это будет зависеть исключительно от Вашего текущего состояния и никак не связано с участием в исследовании.

Какие риски и возможные неудобства могут быть связаны с участием в данном исследовании?

Привычное клиническое обследование перед операцией будет несколько расширено. Никаких серьезных рисков для Вашего здоровья эти изменения не несут.

Какова возможная польза от участия в исследовании?

Во время участия в исследовании Вы будете находиться под пристальным медицинским наблюдением. Вам будет проведено тестирование на биомаркеры старения, которое рутинно не проводится. Принимая решение участвовать в исследовании, Вы вносите свой вклад в развитие медицины и можете получить доступ к результатам исследований, проводимых с использованием Вашего биологического ма-

териала. Если в ходе исследований выявляются особенности (в т.ч. связанные с рисками для здоровья), Вы можете в добровольном порядке получить индивидуальный доступ к этой информации. Если в ходе исследований появились новые подходы к лечению вашего заболевания, Вы можете в добровольном порядке быть включены в соответствующие клинические испытания.

Будет ли мое участие в исследовании конфиденциальным?

Да, все сведения, полученные из Вашей медицинской карты и истории болезни, будут анализироваться в анонимном порядке, будут рассматриваться как конфиденциальная информация и храниться в компьютерном файле. Представители регуляторных органов здравоохранения и этического комитета могут иметь доступ в конфиденциальном порядке к Вашим медицинским записям и файлам. При необходимости Ваш врач, ответственный за исследование, может обратиться к Вашим родственникам или знакомым, а также к лечащему врачу или другому медицинскому персоналу, отвечающему за Ваше лечение, чтобы собрать сведения о Вашем состоянии.

В случае преждевременного прекращения участия в исследовании, будет использоваться вся информация, полученная до этого момента.

Как будут использоваться результаты исследования?

Результаты этого исследования могут быть опубликованы в научном журнале и/или переданы контролирующим организациям. Информация будет рассматриваться как конфиденциальная, и ни при каких обстоятельствах Ваше имя не будет раскрыто.

Стоимость участия

Осмотры лечащего врача, исследование жесткости сосудов, анализы крови и другие процедуры, проводящиеся как часть данного исследования, будут для Вас бесплатны. Никакого материального вознаграждения за участие в исследовании не предусмотрено.

Кто оценивал это исследование?

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Контактная информация

Если у Вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к Вашему врачу, ответственному за исследование: _____.

Спасибо, что Вы рассматриваете возможность участия в этом исследовании!

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании: “Обновление и старение клеток: поиск новых терапевтических мишеней”

Инициалы пациента (ФИО) _____

Индивидуальный регистрационный номер пациента _____

Врач-исследователь: _____

Телефон для связи с врачом-исследователем _____

Контактное лицо в случае возникновения чрезвычайной ситуации (в соответствии с требованием Этического Комитета)

ФИО _____

Телефон _____

Я, нижеподписавшийся(-аяся), (ФИО) _____

проживающий(ая) по адресу (адрес) _____ даю добровольное согласие принять участие в научном исследовании: “Обновление и старение клеток: поиск новых терапевтических мишеней”.

Я получил(ла) исчерпывающие разъяснения от сотрудника, который обсуждал со мной вопрос о моем участии в исследовании, по поводу характера, целей и продолжительности данного исследования.

Я подтверждаю, что я полностью прочитал(а) и понял(а) прилагаемую информацию. Мне была предоставлена полная и понятная информация для участника исследования. У меня была возможность задать все возникшие вопросы.

Я понимаю, что участие в этом исследовании добровольное. Я могу в любое время и без объяснения причин забрать свое согласие и это не повлечет никаких нежелательных последствий для моего дальнейшего лечения.

Я понимаю, что уполномоченные представители контролирующих организаций и этического комитета могут ознакомиться с некоторыми разделами моей медицинской документации, относящейся к моему участию в данном исследовании. Своей подписью я предоставляю им право доступа к моей медицинской документации.

Я понимаю, что в ходе данного исследования будет собрана информация, которая будет рассматриваться как конфиденциальная. Никому и никогда не будет сообщаться мое имя. Я не буду пытаться ограничить возможное использование результатов исследования. Я согласен(на) принять участие в данном

исследовании и сотрудничать с врачом-исследователем и при необходимости с уполномоченными сотрудниками из его/ее группы. Я обязуюсь немедленно сообщать ему обо всех замеченных отклонениях от нормы. Я согласен(сна) с тем, что мой лечащий врач или другие врачи, ответственные за мое лечение, будут проинформированы о моем участии в данном исследовании. Я согласен(сна) с тем, что мой врач-исследователь может обратиться к моим родственникам или знакомым, лечащему врачу или другим врачам, ответственным за мое лечение, для получения информации о состоянии моего здоровья, если это важно для данного исследования.

Я получил(а) подписанный экземпляр этой формы информации для пациента и согласия на участие в исследовании.

Имя и фамилия пациента
Дата Подпись
Врач-исследователь
Дата Подпись

Бланк информированного согласия

Я _____ (фамилия, имя, отчество — полностью) _____года рождения, проживающий(ая) по адресу: _____
_____
_____

заявляю, что я достаточно информирован в устной и письменной форме о целях биобанка. Я понимаю, что у меня заберут не более 20 мл крови и 5 мл жировой ткани в рамках комплексной научной программы “Обновление и старение клеток: поиск новых терапевтических мишеней”. Я задал интересующие меня вопросы врачу _____ (ФИО врача), получил исчерпывающие ответы в доступной для меня форме и согласен на процедуру забора крови и подкожной жировой ткани и безвозмездную передачу ее МГУ имени М. В. Ломоносова для проведения научных исследований.

Я знаю, что мое участие в этом проекте является полностью добровольным, и я могу отозвать свое согласие в любой момент времени без указания причин и без наступления каких-либо санкций.

Я согласен предоставить свои биоматериалы и данные в биобанк и согласен на их использование в целях, указанных в информационном листе.

Я заявляю, что я достаточно информирован и согласен с записью в зашифрованном виде, хранении и анализе моих персональных данных и другой соответствующей информации о моем здоровье в связи с собранными у меня биоматериалами в рамках реализации целей биобанка. Я проинформирован(а) о том, что будет обеспечена конфиденциальность персональных данных, мною предоставленных.

Биоматериалы и данные могут быть использованы для медицинских научных исследований без ограничений/с ограничениями *(если вы выбрали вариант использования данных с ограничениями, заполните следующие 3 пункта)*

Ограничения:

1. Я согласен на генетические исследования

Да Нет

2. Я согласен, чтобы со мной связались на последующих стадиях реализации проекта:

a. для сбора биоматериалов и информации

Да Нет

b. для обратной связи по поводу медицинских релевантных результатов исследования моих биоматериалов

Да Нет

3. Я согласен с использованием собранных образцов и данных после двойного шифрования для научных исследований, направленных на создание новых медицинских подходов для диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека

Да Нет

Я получил копию информационного листа и информированного согласия. *(Оригинал информированного согласия остается в биобанке)*

_____ Подпись, ФИО пациента
_____ Подпись, ФИО врача, принимающего согласие
Дата оформления “____” _____ 20___г.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3119
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Популяционно-нозологический исследовательский биобанк “НМИЦ ТПМ”: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации

Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Блохина А. В., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Лимонова А. С., Сметнев С. А., Скирко О. П., Шальнова С. А., Метельская В. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

Цель. Анализ структуры клинических данных, а также принципов сбора и хранения ассоциированной информации биобанка Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ) (далее Биобанк).

Материал и методы. Анализ проведен с использованием имеющейся в Биобанке документации, а также применяемых в его работе баз данных. В работе представлены клинические данные о биообразцах, имеющихся в Биобанке на 18.08.2021г.

Результаты. На момент анализа в Биобанке находилось 373547 образцов, собранных от 54192 пациентов в рамках 37 научных проектов. В статье приведены результаты анализа представленности данных и количественной оценки наличия или отсутствия распространенных диагнозов в клинических проектах. Критически оценены подходы к документированию клинической информации, ассоциированной с сохраняемыми в биобанке биологическими образцами, обоснованы используемые методы и инструменты стандартизации и автоматизации этих процессов, применяемые в биобанке НМИЦ ТПМ.

Заключение. Биобанк НМИЦ ТПМ — это крупнейший научно-исследовательский биобанк в России, который отвечает всем современным международным требованиям и является одной из ключевых структур, повышающих качество научно-медицинских исследований и интенсифицирующих их проведение как в рамках одного центра, так и в сотрудничестве с другими биобанками и научными учреждениями. Сбор и систематизированное хранение клинических аннотаций биообразцов является неотъемлемой и важнейшей частью работы Биобанка.

Ключевые слова: биобанк, база данных биобанка, научные исследования, клинические исследования, НМИЦ ТПМ.

Благодарности. Выражаем признательность и благодарность за совместную работу по созданию коллекций биообразцов авторам и исполнителям научных проектов: Александрову А. А., Андреенко Е. Ю., Антипушиной Д. Н., Башняк В. С., Бернс С. А., Бочкаревой Е. В., Брутяну А. А., Бутиной Е. К., Васильеву Д. К., Веретенниковой А. В., Ворониной В. П., Горшкову А. Ю., Давтяну К. В., Диндиковой В. А., Дмитриевой Н. А., Долудину Ю. В., Елиашевич С. О., Жаткиной М. В., Зятенковой Е. В., Ивановой А. А., Кабуровой А. Н., Колчиной М. А., Королеву А. И., Косматовой О. В., Кудрявцевой М. М., Куликовой О. В., Курехян А. С., Лавреновой Е. А., Лерман О. В., Лукьянову М. М., Маковеевой А. Н., Мингалимовой А. Р., Молчановой О. В., Мясникову Р. П., Окшиной Е. Ю., Погосовой Н. В., Пяцкой А. В., Салбиевой А. О., Сердюк С. Е., Скрипниковой И. А., Смирновой М. И., Смирнову А. А., Федоровичу А. А., Фещенко Д. А., Фомичевой Е. И., Чугунову И. А., Шепелю Р. Н., Шептулиной А. Ф., Явелову И. С., Яралиевой Э. К., Ярмедовой С. Ф., Яфаровой А. А.

Поступила 06/11-2021
Рецензия получена 06/12-2021
Принята к публикации 07/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Блохина А. В., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Лимонова А. С., Сметнев С. А., Скирко О. П., Шальнова С. А., Метельская В. А., Концевая А. В., Драпкина О. М. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк “НМИЦ ТПМ”: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119

Отношения и деятельность: нет.

*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. — руководитель лаборатории клиномики, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7989-0760, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ефимова И. А. — ведущий эксперт лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3081-8415, Серебрянская З. З. — лаборант лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-8691-1395, Блохина А. В. — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Кондрацкая В. А. — м.н.с. лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3843-6980, Лимонова А. С. — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Сметнев С. А. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Скирко О. П. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-3755-0279, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. 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 прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information

Kopylova O. V., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z., Blokhina A. V., Borisova A. L., Kondratskaya V. A., Limonova A. S., Smetnev S. A., Skirko O. P., Shalnova S. A., Metelskaya V. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze the structure of clinical data, as well as the principles of collecting and storing related data of the biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (hereinafter Biobank).

Material and methods. The analysis was carried out using the documentation available in the Biobank, as well as the databases used in its work. The paper presents clinical data on biosamples available in the Biobank as of August 18, 2021.

Results. At the time of analysis, the Biobank had 373547 samples collected from 54192 patients within 37 research projects. The article presents the analysis of data representation and quantitative assessment of the presence/absence of common diagnoses in clinical projects. Approaches to documenting clinical information associated with biological samples stored in the Biobank were assessed. The methods and tools used for standardization and automation of processes used in the Biobank were substantiated.

Conclusion. The Biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine is the largest research biobank in Russia, which meets all modern international requirements and is one of the key structures that improve the research quality and intensify their conduct both within the one center and in cooperation with other biobanks and scientific institutions. The collection and systematic storage of clinical abstracts of biological samples is an integral and most important part of the Biobank's work.

Keywords: biobank, biobank database, scientific research, clinical research, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. We express our gratitude and gratitude for the joint work on the creation of collections of biological samples to the authors and performers of scientific projects: Alexandrov A. A., Andreenko E. Yu., Antipushina D. N., Bashnyak V. S., Berns S. A., Bochkareva E. V., Brutyan A. A., Butina E. K., Vasiliev D. K., Veretennikova A. V., Voronina V. P., Gorshkov A. Yu., Davtyan K. V., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Doludin Yu. V., Eliashevich S. O., Zhatkina M. V., Zyatenkova E. V., Ivanova A. A., Kaburova A. N., Kolchina M. A., Korolev A. I., Kosmatova O. V., Kudryavtseva M. M., Kulikova O. V., Kurekhyan A. S., Lavrenova E. A., Lerman O. V., Lukyanov M. M., Makoveeva A. N., Mingalimova A. R., Molchanova O. V., Myasnikova R. P., Okshina E. Y., Pogosova N. V., Pyatskaya A. V., Salbieva A. O., Serdyuk S. E., Skripnikova I. A., Smirnova M. I., Smirnov A. A., Fedorovich A. A., Feshchenko D. A., Fomicheva E. I., Chugunov I. A., Shepel R. N., Sheptulina A. F., Yavelov I. S., Yaralieva E. K., Yarmedova S. F., Yafarova A. A.

Kopylova O. V.* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Serebryanskaya Z. Z. ORCID: 0000-0002-8691-1395, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Kondratskaya V. A. ORCID: 0000-0002-3843-6980, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Skirko O. P. ORCID: 0000-0003-3755-0279, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sivoksana@yandex.ru

Received: 06/11-2021
Revision Received: 06/12-2021
Accepted: 07/12-2021

For citation: Kopylova O. V., Ershova A. I., Pokrovskaya M. S., Meshkov A. N., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z., Blokhina A. V., Borisova A. L., Kondratskaya V. A., Limonova A. S., Smetnev S. A., Skirko O. P., Shalnova S. A., Metelskaya V. A., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3119. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3119

МИС — медицинская информационная система, НМИЦ ТПМ — федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации, СОП — стандартная операционная процедура, ЭССЕ-РФ — эпидемиологическое исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации", CRF — Case Report Form (индивидуальная карта пациента), ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories (международное сообщество биологических и относящихся к окружающей среде репозиториев), ISO — International Organization for Standartization (международная организация по стандартизации).

Введение

Одним из трендов последних десятилетий в медицинской науке является развитие и использование современных технологий биобанкирования. Несмотря на то, что термин "биобанк" впервые появился в научных публикациях в 1996г [1, 2], единого мнения о точном определении до сих пор нет. Термин "биобанк" изначально применялся для описания любых коллекций биологических образцов или генетических данных человека, пригодных для исследовательских целей [3]. Одно из первых определений биобанка как "набора биологического материала и связанных с ним данных и информации, хранящихся в организованной системе, для популяции или большой подгруппы населения", было введено Организацией экономического сотрудничества и развития [2, 4]. В России в настоящее время формируется общий глоссарий биобанков [5]. Согласно этому глоссарию, биобанк определяется как "организация или подразделение организации, которая может принимать, обрабатывать, хранить и распространять биологические

образцы и ассоциированные с ними данные для текущих и будущих исследований, диагностики и терапии в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) и включает в себя полный комплекс мероприятий, связанных с его функционированием" [5].

Сосуществование биологических образцов и связанных с ними данных — это главная черта любого биобанка. В 2018г впервые Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standartization, ISO) был создан международный стандарт по биобанкированию ISO 20387:2018. Согласно стандарту, биобанкирование — это процесс получения и хранения данных, относящихся к сбору, пробоподготовке, сохранению, анализу и выдаче определенного биологического материала, а также сопутствующей информации о биообразцах [6, 7]. Важно подчеркнуть, что научно-исследовательские биобанки являются большими коллекциями биологических материалов человека, сопровождающихся соответствующей личной и медицинской информацией, которая может включать медицинские записи и данные о семейном анамнезе, образе жизни, а также генетическую информацию, которые могут быть востребованы в научных исследованиях [8, 9]. Ключевой фактор, отличающий биобанк от любого другого типа исследовательской коллекции, — это наличие установленных механизмов управления, позволяющих заинтересованным лицам иметь регламентированный доступ к ресурсам на систематической основе [10-12].

Вне зависимости от типа и целей биобанка, согласно описанию Европейской комиссии, биобанки отвечают следующим правилам:

– обычно собирают и хранят биологические материалы, сопровождаемые не только медицинскими, но и часто эпидемиологическими данными (например, воздействие окружающей среды, информация об образе жизни/профессиональной деятельности);

– не являются статичными проектами, поскольку биологические материалы и данные обычно собираются на постоянной или долгосрочной основе;

– связаны с текущими (определенными) и/или будущими (еще не определенными) исследовательскими проектами на момент сбора биоматериала;

– применяют кодирование или псевдонимизацию для обеспечения конфиденциальности донора, но при определенных условиях предусматривают возможность повторной идентификации участников для предоставления донору клинически значимой информации;

– включают установленные структуры и процедуры управления, которые служат для защиты прав доноров и других заинтересованных сторон [13].

Кроме того, биобанки ориентированы на социальные интересы, а не на индивидуальные выгоды для самих участников и стремятся обеспечить общественное благо для будущих поколений посредством поступательного развития и внедрения результатов исследований [3, 8].

В зависимости от источников поступления биообразцов исследовательские биобанки подразделяют на популяционные, клинические и смешанные [14]. Популяционные биобанки собирают биообразцы и информацию от представительных выборок населения, которые формируются по специальной научно-обоснованной технологии. Популяционные биобанки решают такие задачи, как изучение распространенности факторов риска, потенциальных биохимических и других маркеров различных заболеваний. Клинические биобанки хранят биоматериал и сопряженную с ним информацию, собранные для целей того или иного клинического исследования с четко заданными критериями включения и невключения, при использовании которых формируется когорта пациентов, что необходимо для изучения течения и терапевтических подходов к лечению конкретного заболевания. Важнейшей задачей таких биобанков является формирование клинической аннотации биообразцов, которое также осуществляется с соблюдением ряда правил и международных рекомендаций. Смешанные биобанки объединяют оба вида проектов.

Настоящая статья посвящена анализу и представлению структуры клинических данных биобанка Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России (далее Биобанк), описанию подходов к работе с различными исследовательскими проектами и результатов работы за несколько лет, а также перспектив развития данного Биобанка и использования накопленных в нем коллекций.

Цель исследования — анализ структуры клинических данных Биобанка, а также принципов сбора и хранения информации. Задачи исследования включили описание ключевых научных проектов Биобанка; клинических данных, характеризующих биообразцы, особенностей их сбора и хранения; рассмотрение потенциальных возможностей использования биоматериала Биобанка в новых научных проектах.

Материал и методы

В работе представлены данные о биообразцах, имеющихся в Биобанке на 18.08.2021г.

Анализ данных проводили с помощью имеющейся в Биобанке документации, а также применяемых в его работе баз данных, а именно:

1. Сводная таблица состава коллекций, которая содержит информацию о каждом научном проекте: назва-

Таблица 1

Информация об исследованиях, биоматериал участников которых находится на хранении в биобанке НМИЦ ТПМ

№	Сокращенное название проекта	Полное название проекта
1	ЭССЕ-РФ	Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации
2	ЭССЕ-РФ 2	Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации 2
3	ЭССЕ-РФ 3	Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации 3
4	FH-ESSE	Эпидемиология семейной гиперхолестеринемии
5	30ПН	Оценка 30-летней динамики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с подросткового возраста и их маркеров
6	SES	Определение генетических маркеров риска внезапной смерти у пациентов с эпилепсией
7	NKM	Некомпактный миокард
8	ЭПИКУР	Эпигенетика курения
9	R	Гиперхолестеринемия в Рязанской области
10	СГХС	Выборка пациентов с семейной гиперхолестеринемией и их родственников
11	IPPM	Интересные случаи в клинике НМИЦ ТПМ
12	iBIO II	Изучение интегрированных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний
13	OPTIM	Клиническая апробация метода модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности
14	SOAS	Оценка влияния метода неинвазивной вентиляции на частоту рецидивов ФП у пациентов с сочетанием ФП и синдрома обструктивного апноэ сна в течение 1 года после проведения катетерного лечения ФП
15	KBAR	Оценка абсолютной и клинической эффективности первичной процедуры криобаллонной изоляции легочных вен у симптомных пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами ФП
16	CSO	Изучение роли системы комплемента в развитии ожирения у лиц с низким сердечно-сосудистым риском
17	CAF	Особенности клинической характеристики и ранняя диагностика кардиомиопатии при атаксии Фридрейха
18	AGE	Анализ уровня маркеров ангиогенеза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом
19	SYN	Оптимизация операционного риска у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и разработка алгоритма тактики лечения
20	ABSORB	Метод чрескожного эндоваскулярного лечения атеросклеротического поражения подколенной артерии с использованием биодеградируемого протеза
21	MHF	Разработка методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе модуляции состава и функционирования кишечной микробиоты
22	RegFH	Регистр больных с семейной гиперхолестеринемией
23	OST	Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров осложнений остеопороза и атеросклероза
24	CANCER	Разработка персонифицированных методов диагностики и прогноза течения онкологических заболеваний человека
25	NAFLD	Регистр неалкогольного жирового гепатоза
26	MC	Сердечно-сосудистый континуум
27	OPHF	Состав тела и состояние костной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
28	MBC	Создание биобанка крови и кала для разработки клинико-биологической платформы как базы для инновационного подхода к профилактике хронических неинфекционных заболеваний на основании состава микробиоты кишечника
29	MBC2	Создание биобанка крови и кала для разработки клинико-биологической платформы как базы для инновационного подхода к профилактике хронических неинфекционных заболеваний на основании состава микробиоты кишечника 2
30	DCCS	Изучение причин одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца
31	FHMPM	Определение разнообразия микробиоты кишечника по анализу крови и кала пациентов с различными кишечными патологиями
32	ALFA	Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии ФП после операций коронарного шунтирования
33	PERSONA	Изучение частоты, структуры и выраженности клинических проявлений, возникающих после перенесенной коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2)
34	TARGET-VIP	проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемыми либо подтвержденными короНаВИрусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией
35	BAC	Исследование частоты выявления кальциноза артерий молочной железы, его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития
36	SIRIUS	Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакциниРованных протИв вирУса SARS-CoV-2, а также пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию
37	ПМ-ИБС-АО	Оценка эффективности различных профилактических программ у больных ишемической болезнью сердца с абдоминальным ожирением, находившихся на стационарном лечении

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

ние, цель, краткую аннотацию, ФИО исполнителей проекта и их контактные данные, количество пациентов, чьи биообразцы хранятся в Биобанке, количество биообразцов каждого типа;

2. FreezerPro — база данных, использующаяся для ввода и хранения информации о биообразцах (дата и время забора, особенности транспортировки и пробоподготовки, температурные и иные характеристики хранения, место хранения);

3. Единая платформа исследований и биобанкирования (база данных);

4. Протоколы и базы данных научных проектов;

5. Медицинская информационная система (МИС) "Медиалог", используемая при работе со стационарными и амбулаторными пациентами (электронная история болезни).

Биобанк начал работу в 2015г и является популяционно-нозологическим исследовательским биобанком.

В соответствии с разработанным и утвержденным регламентом создание Биобанка было рассмотрено и одобрено Независимым Этическим Комитетом. Вся документация Биобанка, а также каждый из научных проектов проходят обязательное рассмотрение и утверждение на Независимом Этическом Комитете. Этический комитет также контролирует полноту информации для пациентов, а также содержание информированных согласий, добровольность предоставления биоматериала, процедуры безопасности, принципы идентификации и деидентификации персональной информации, процедуры распределения биообразцов. Все действия Биобанка также контролируются администрацией НМИЦ ТПМ, Ученым советом и Экспертной комиссией.

Организация и операционная деятельность Биобанка соответствуют самым современным международным и российским рекомендациям и стандартам в сфере биобанкирования и менеджмента качества: "Передовые практики ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories, Международное сообщество биологических и относящихся к окружающей среде репозиториев): рекомендации для репозиториев" (4-е издание); стандарт ISO 20387 "Биотехнологии. Биобанкинг. Общие требования" и др. Важно отметить, что Биобанк НМИЦ ТПМ стал первым в России биобанком, который был сертифицирован по стандарту ISO 9001:2015 "Системы менеджмента качества. Требования". Биобанк работает в соответствии с СОП, разработанными на этапе организации и в процессе развития Биобанка.

С каждым пациентом, образцы которого направляются в Биобанк, в обязательном порядке проводится процедура подписания информированного согласия на биобанкирование, которое составлено в соответствии с требованиями ISBER и ISO [6, 7, 15].

Целями Биобанка являются:

– стандартизация всех этапов пробоподготовки и хранения биообразцов;

– сбор и хранение биоматериала и ассоциированной с ним клинической и другой информации как для текущих, так и для будущих научных исследований;

– повышение эффективности и воспроизводимости научных исследований, связанных с использованием биоматериала, за счет проведения преаналитического этапа в инфраструктуре Биобанка и повышения качества биоматериала;

– ведение подробной документации и строгого мониторирования всех параметров (лабораторных, клинических и др.), связанных с биообразцами;

– создание базы данных, как информационного сопровождения хранящихся биообразцов.

Результаты и обсуждение

По состоянию на момент анализа данных в Биобанке находилось 373547 образцов, собранных от 54192 пациентов в рамках 37 научных проектов. На данный момент в Биобанке хранятся биообразцы следующих видов: цельная кровь, сыворотка крови, плазма крови с цитратом натрия, плазма крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой, кал. Температура хранения биообразцов варьирует от -80 до -40° С.

Численность пациентов в каждом из проектов разнится, поскольку цели, задачи и критерии включения и невключения пациентов в исследования могут значимо различаться. Ряд проектов являются крупными популяционными исследованиями, проводимыми во многих регионах РФ, и включают биоматериал и данные от тысяч и десятков тысяч человек, отбираемых в соответствии с правилами, позволяющими обеспечить репрезентативность выборки населения — это эпидемиологические исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации" (ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ 2, ЭССЕ-РФ 3) [16, 17]. В то же время некоторые исследования клинического характера посвящены изучению редких патологий, например, атаксии Фридрейха, в связи с чем включают только десятки пациентов, что при изучении подобных заболеваний является значительным количеством. В таблице 1 представлен список исследований, биоматериал участников которых находится на хранении в Биобанке, а в Приложении 1 приведен результат анализа количества пациентов и биообразцов, тип биоматериала по каждому из исследований.

Важнейшими задачами Биобанка являются выполнение стандартных условий пробоподготовки и описание информации относительно параметров пробоподготовки и хранения, и четкая и полная документация клинической информации, связанной с тем или иным биообразцом [18, 19]. Это обусловлено существующей проблемой недостаточной воспроизводимости данных научных исследований, связанных с биообразцами. В частности, ряд работ посвящен неудачным попыткам воспроизвести результаты научных исследований, опубликованных в ведущих научных журналах [20, 21].

Проблема низкой воспроизводимости в значительной степени связана с недостаточно качественным и подробным описанием используемых для анализа биообразцов. В связи с этим научная общественность предприняла ряд инициатив, на-

Таблица 2

Представленность клинической аннотации в научных проектах численностью >100 человек

Тип данных / Код проекта	Тип выборки/ нозологии интереса	Социально-демографические	Антропометрические	Клинические (диагноз и т.п.)	Данные по образу жизни	Лабораторные	Инструментальные	Другие
ЭССЕ-РФ	Популяционная/-	+	+	+	+	+	+	+
ЭССЕ-РФ 2	Популяционная/-	+	+	+	+	+	+	+
ЭССЕ-РФ 3	Популяционная/-	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
30-ПН	Когортная/ССЗ	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
SES	Когортная/эпилепсия и ССЗ	+		✔			✔	✔
ПМ-ИБС-АО	Когортная/ССЗ	+	✔	✔	✔		✔	✔
NKM	Когортная/ некомпактная кардиомиопатия	+	✔	✔		✔	✔	✔
СГХС	Когортная/СГХС	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
IPPM	Когортная/интересные клинические случаи	+	+	+	+	+	+	+
IBIO II	Когортная/ИБС	+	✔	✔	✔	✔	✔	✔
KBAR	Когортная/ФП	+	✔	✔		✔	✔	✔
CSO	Когортная/ожирение	+	✔	✔	✔	✔	✔	
MHF	Когортная/ХСН	+	+	✔	+	✔	✔	✔
RegFH	Когортная/СГХС	+	+	+	+	+	+	+
OST	Когортная/остеопороз	+	+	+	+	✔	✔	✔
MC	Когортная/ХНИЗ и их ФР	+	+	+	+	✔	✔	✔
MBC	Когортная/ ХСН+контроль	+	+	+	+	✔	✔	
TARGET-VIP	Когортная/COVID-19	+	+	+	+	+	✔	✔
MBC2	Когортная/ССЗ, СД, заболевания легких	+	+	+	+	✔	✔	
SIRIUS	Когортная/ вакцинированные от COVID-19	+	✔	✔	✔	✔	✔	✔

Примечание: + — наличие данных в базе данных биобанка НМИЦ ТПМ, ✔ — наличие данных у исследователей, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ФР — факторы риска, СД — сахарный диабет, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция 2019 года.

правленных на минимизацию данной проблемы. В частности, рабочей группой Национального института рака США были разработаны рекомендации по описанию биообразцов для улучшения качества научных исследований — BRISQ (Biospecimen Reporting for Improved Study Quality) [9], адаптированный вариант которых на русском языке был опубликован в 2019г [19]. Данные рекомендации содержат перечень характеристик биообразцов, которые в наибольшей степени могут влиять на структурную целостность и различные параметры биоматериала и, как следствие, на результат проводимых научных исследований. Все характеристики в разработанном перечне упорядочены в зависимости от стадии “жизненного цикла” биообразца (например, забор биоматериала, транспортировка, пробоподготовка, хранение и др.) [9, 19].

Хранящиеся в Биобанке биообразцы сопровождаются максимально возможным подробным описанием всех этапов преаналитической подготовки: это время и методика забора биообразца, продолжительность и температура транспортировки, особенности пробоподготовки (например, температура, скорость и время до центрифугирования и др.), длительность, температура и другие особенности хранения. Помимо документации, где описаны условия получения и хранения биоматериала, другой, не менее важной информацией, является клиническая аннотация биообразцов: социально-демографические (например, раса, возраст, пол), антропометрические (рост, вес, индекс массы тела и др.), клинические (особенности анамнеза и актуального диагноза, принимаемые лекарственные препараты и др.), лабораторные (результаты анализов крови, мочи и др.), инструментальные, например, данные электрокардиографии, эхокардиографии и др.

Manders P, et al. (2018) была предложена пошаговая процедура определения объема собираемых

Таблица 3

Наличие информации о распространенных диагнозах в проектах численностью ⩾100 человек

Наличие данных / Код проекта	АГ	ИБС	ОНМК	ФП	СД	ИМТ, ожирение	Другие
ЭССЕ-РФ	+	+	+	+	+	+	+
ЭССЕ-РФ 2	+	+	+	+	+	+	+
ЭССЕ-РФ 3	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
30-ПН	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
SES	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
ПМ-ИБС-АО	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
NKM	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
СГХС	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
IPPM	+	+	+	+	+	+	+
iBIO II	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
KBAR	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
CSO	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
MHF	+	+	+	+	+	+	+
RegFH	+	+	+	+	+	+	+
OST	+	+	+	+	+	+	+
MC	+	+	+	+	+	+	+
MBC	+	+	+	+	+	+	+
TARGET-VIP	+	+	+	+	+	+	+
MBC2	+	+	+	+	+	+	+
SIRIUS	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔

Примечание: + — наличие данных в базе данных биобанка НМИЦ ТПМ; ✔ — наличие данных у исследователей; АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела.

данных при биобанкировании [22]. Первый шаг предполагает определение направления научного исследования (изучение этиологии, диагностики, профилактики, лечения или прогноза заболевания). Учитывая тот факт, что собираемый в биобанках материал в большинстве своем может быть востребован для будущих исследований, точная цель которых на момент сбора материала и информации чаще всего неизвестна, выявление актуальных в настоящее время проблем в соответствующих научных сферах может помочь в определении структуры необходимых данных. Второй шаг подразумевает определение необходимых категорий и подкатегорий данных для включения в информационную структуру биобанка. Третий шаг заключается в тщательном анализе всех включенных полей для сбора информации, их критической оценке и при необходимости сокращении их количества для получения эффективной структуры базы данных [22].

Для обеспечения унификации данных в процессе работы сотрудниками Биобанка совместно с клиницистами НМИЦ ТПМ были разработаны формы краткого предоставления информации о каждом пациенте — краткий вариант CRF (Case Report Form, индивидуальной карты пациента), которая должна заполняться в рамках всех клинических проектов, направляющих материал на биобанкирование. Такие формы включают номер пациента в проекте, подгруппу, к которой относится пациент (если применимо), дату рождения пациента, рост, вес, окружность талии, статус курения (курит/никогда не курил/прекратил курить), информацию о расе (европеоидная/монголоидная/негроидная), стандартизованные сведения о диагнозе, в некоторых проектах — ряд лабораторных показателей. Информация из краткой CRF переносится непосредственно в базу данных Биобанка (используется программное обеспечение FreezerPro). В большинстве случаев исследователями заполняется и расширенная CRF. Такая CRF уникальна для каждого проекта и ее содержание зависит от целей и задач исследования. Минимальное количество полей расширенной CRF по проектам, сотрудничающим с Биобанком, — 5, максимальное — 394. В таблице 2 представлена информация о наличии в Биобанке и у исследователей различных видов данных для относительно крупных проектов, в рамках которых собран и хранится биоматериал от ⩾100 человек.

В настоящее время совместно со специалистами службы информационных технологий НМИЦ ТПМ разрабатывается и внедряется в практику отдельных проектов единая платформа сбора информации при проведении научно-исследовательских работ и биобанкирования, которая построена на технологиях гибкой разработки и дает возможность пользования посредством браузера без дополнительных требований к установке на рабочих стан-

циях. Система имеет многокомпонентную модель настройки под задачи конкретного исследования и интеграцию с другими базами данных (FreezerPro, лабораторная информационная система, МИС "Медиалог" и др.). В рамках работы по созданию единой платформы сбора информации создается унифицированная библиотека полей с целью использования единых названий показателей, аббревиатур, кодировок и формата заполнения во всех научных проектах.

Биобанкирование, помимо решения задач по стандартизации пробоподготовки и хранения биоматериала по текущим научным проектам, позволяет сохранять и накапливать биообразцы для проведения исследований в будущем. При формировании новой научной гипотезы, согласно определенным критериям включения и невключения, в Биобанке может быть отобран биоматериал с сопутствующей клинической информацией, полученный исходно в разных исследованиях. Такой подход позволяет сокращать время от момента появления научной гипотезы до получения и публикации результатов исследования, а также обеспечить больший объем выборки, что повышает статистическую мощность исследования. Например, при биобанкировании в рамках клинических исследований НМИЦ ТМП в значительном количестве проектов собирается информация о наличии или отсутствии у пациента таких частых патологий, как сахарный диабет, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, ожирение и др. (таблица 3).

В большинстве случаев доступна информация об антропометрических, социально-демографических и других данных. В Приложениях 2 и 3 представлена подробная количественная информация, имеющаяся в базе данных Биобанка, полученная из заполняемых врачами кратких CRF. Представлены данные о наличии информации по конкретному диагнозу или параметру (абсолютное количество и доля от общего числа пациентов в проекте), а также данные о наличии того или иного диагноза (абсолютное количество и доля от общего числа пациентов с имеющейся по данному параметру информацией). Из Приложения 2 видно, что общее количество пациентов с тем или иным диагнозом, который может являться предметом интереса исследователей, значительно возрастает, благодаря суммированию числа пациентов из разных проектов, что позволяет обеспечить достаточную мощность исследований без необходимости дополнительного набора биоматериала. К примеру, общее количество пациентов в разных проектах, по которым имеется информация о наличии или отсутствии диагноза артериальная гипертензия, составило 5099 (89,9%) человек, при этом количество пациентов, имеющих данный диагноз суммарно по всем клиническим проектам, составило 1348 (Приложение 2). Общее количество пациентов, у которых имеется информация о наличии или отсутствии диагноза хроническая сердечная недостаточность, составило 5087 (89,4%) человек, при этом количество пациентов, имеющих данный диагноз составило 741 (Приложение 2). Статус курения известен для 5500 (96,6%) человек, пол и возраст для 5361 (94,6%) человек и 5019 (92,2%) пациентов, соответственно (Приложение 3).

Стоит отметить, что в отдельных проектах критерии диагнозов могут различаться и данный факт важно учитывать при планировании исследований с использованием биообразцов из Биобанка. Например, диагноз ишемическая болезнь сердца в ряде клинических исследований определяется на основании выписки из истории болезни, в других исследованиях — на основании верификации по данным тестов с физической нагрузкой, мультиспиральной компьютерной томографии или коронароангиографии, а в рамках некоторых эпидемиологических проектов — на основании опросника и данных электрокардиографии. В связи с этим при планировании научных исследований следует стремиться к тому, чтобы информация о методе постановки диагноза также была отражена в клинической аннотации.

Перспективным является использование информации на основании МИС, объединяющих клинические данные пациента (амбулаторных визитов и госпитализаций) в течение длительного срока, что позволяет не только анализировать текущую информацию, но и отслеживать динамику состояния пациента, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, в т.ч. в течение длительного времени, и находить новые ассоциации с биомаркерами, генетическими особенностями на основании анализа образцов, хранящихся в Биобанке. В настоящее время подобные МИС имеются во многих медицинских научных центрах. При этом создание Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), вероятно, в перспективе даст возможность мониторирования параметров здоровья человека на протяжении всей его жизни, в т.ч. выполнения анализа новых биомаркеров в образцах биоматериала, хранящихся в биобанке [23].

Трендом последнего десятилетия является развитие персонализированной медицины, которая подразумевает [24, 25]:

– Быстрый, точный и широкий анализ риска конкретных заболеваний, требующий доступных и воспроизводимых методов. Биобанки являются важнейшим инструментом для изучения и обнаружения прогностических факторов, таких как циркулирующие биохимические маркеры, генетическая предрасположенность.

– Предотвращение развития и/или прогрессирования заболевания за счет индивидуально подобранного точного и своевременного лечения. Благодаря мощностям биобанкирования появляется возможность повышения прогностической ценности ранних симптомов и объединения их с данными генома. Уже к настоящему моменту в ряде исследований показана уникальная роль биобанков в изучении новых факторов риска различных заболеваний с использованием хранящихся в биобанках образцов биоматериала и ассоциированных с ними данных. Кроме того, возможность длительного хранения, анализа биообразцов и данных одного и того же человека позволяет обогащать клинические данные, связанные с биообразцами, выявлять новые биомаркеры.

– Индивидуализированный подход, в т.ч. с использованием данных генетического тестирования, включая полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

– Мультидисциплинарный подход с участием как медицинских сотрудников, так и самих пациентов, а также сопутствующих подразделений, включая специалистов в сфере информационных технологий, биоинформатики и др. Биобанкирование и биоинформатика позволяют обрабатывать и анализировать большие массивы данных, получаемые от одного пациента.

– Мониторинг состояния человека и развития заболеваний на протяжении длительного времени.

Благодаря функционированию Биобанка и сотрудничеству с другими подразделениями, в НМИЦ ТПМ реализованы все перечисленные подходы. В связи с этим всего за несколько лет количество научных проектов, проводимых в сотрудничестве с Биобанком, значительно увеличилось. Технологии биобанкирования и стандартизация всех этапов пробоподготовки и информационного сопровождения в виде баз данных позволяют проводить широкомасштабные генетические исследования [26-29]. Другой пример возрастающей важности биобанков как источника биообразцов необходимого количества и качества — это развитие протеомики, метаболомики, липидомики и других омикс-технологий, которые могут дать информацию о развитии и прогнозе заболеваний, а также о возможных реакциях на определенный образ жизни (питание и др.) или лекарственные препараты [30-32].

Помимо внутреннего сотрудничества стандартизация преаналитического этапа и наличие базы данных позволяет проводить эффективное внешнее сотрудничество с другими учреждениями и биобанками. В 2019г Биобанком в сотрудничестве с биобанком Санкт-Петербургского государственного университета проведено изучение новых генетических биомаркеров сахарного диабета и ожирения. От возникновения идеи до публикации в крупном международном журнале прошло менее года, что стало возможным, благодаря наличию подробной клинической аннотации биообразцов, о важности которой уже говорилось выше [33].

В настоящее время на основе собранных в Биобанке образцов осуществляется активное сотрудничество с внешними научно-исследовательскими организациями в рамках широкомасштабных генетических исследований по нескольким проектам, связанным с изучением таких патологий, как наследственные нарушения липидного обмена, первичные электрические болезни сердца, кардиомиопатии, нарушения микробиоты и др. [27].

Важной и требующей проведения срочных научных исследований и лечебно-профилактических решений является проблема, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекции 2019г (COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019). Биобанк сотрудничает с проектами, посвященными изучению пациентов, перенесших данную инфекцию, что имеет важное значение для прогнозирования и профилактики отсроченных последствий.

Таким образом, нозологический состав и клинические характеристики биоматериала Биобанка, а также результаты уже проведенных исследований, указывают на потенциал Биобанка как структуры, открывающей широкие возможности для изучения генетических и других биологических маркеров хронических неинфекционных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемии, артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, наследственные нарушения ритма сердца, кардиомиопатии и др.

Важным аспектом является объединение усилий биобанков. С этой целью в 2017г в рамках Всероссийской научно-практической конференции “Неинфекционные заболевания и здоровье населения России” был организован круглый стол, который объединил представителей крупнейших российских биобанков, компаний-поставщиков оборудования и расходных материалов, научных сотрудников, участвующих в проектах с привлечением биобанков. В рамках этого заседания сотрудниками НМИЦ ТПМ было выдвинуто предложение о создании Ассоциации, призванной способствовать развитию сети биобанков в России. В результате совместных усилий в 2018г была официально зарегистрирована Национальная ассоциация биобанков и специалистов в сфере биобанкирования (НАСБИО) [34]. Цели НАСБИО включают объединение усилий специалистов в области биобанкирования для развития сети биобанков в России, оказания специализированных и образовательных услуг в области биобанкирования, а также содействия в разработке и реализации научных и практических проектов и программ, связанных с использованием фондов и инфраструктуры биобан-

ков, а также представления и защиты общих интересов членов Ассоциации [35]. К настоящему моменту членами НАСБИО являются 27 организаций и более 40 физических лиц.

Заключение

Биобанк является одной из ключевых структур, вовлеченных в планирование и проведение научных исследований в НМИЦ ТПМ. Именно в Биобанке реализуется стандартизация процедур сбора, транспортировки, пробоподготовки и хранения биообразцов и сопутствующей информации, что способствует повышению качества и интенсификации научных исследований. Технология биобанкирования оказывает позитивный интегративный эффект в рамках исследований в сфере персонализированной медицины.

Совершенствование деятельности Биобанка в сотрудничестве с другими структурами НМИЦ ТПМ, а также разнообразными научными проектами, позволяет расширить возможности для проведения крупномасштабных исследований генетических и биохимических маркеров различных заболеваний и открывает горизонты для внедрения персонализированных подходов к их профилактике и лечению.

Стандартизация и подробная документация всех этапов, наличие кратких и расширенных вариантов клинической аннотации, сопровождающие каждый образец, позволяют использовать материал от одного донора в рамках нескольких различных проектов, а также объединять усилия в рамках сотрудничества с другими биобанками и научными медицинскими центрами.

Благодарности. Выражаем признательность и благодарность за совместную работу по созданию коллекций биообразцов авторам и исполнителям научных проектов: Александрову А. А., Андреенко Е. Ю., Антипушиной Д. Н., Башняк В. С., Бернс С. А., Бочкаревой Е. В., Брутяну А. А., Бутиной Е. К., Васильеву Д. К., Веретенниковой А. В., Ворониной В. П., Горшкову А. Ю., Давтяну К. В., Диндиковой В. А., Дмитриевой Н. А., Долудину Ю. В., Елиашевич С. О., Жаткиной М. В., Зятенковой Е. В., Ивановой А. А., Кабуровой А. Н., Колчиной М. А., Королеву А. И., Косматовой О. В., Кудрявцевой М. М., Куликовой О. В., Курехян А. С., Лавреновой Е. А., Лерман О. В., Лукьянову М. М., Маковеевой А. Н., Мингалимовой А. Р., Молчановой О. В., Мясникову Р. П., Окшиной Е. Ю., Погосовой Н. В., Пяцкой А. В., Салбиевой А. О., Сердюк С. Е., Скрипниковой И. А., Смирновой М. И., Смирнову А. А., Федоровичу А. А., Фещенко Д. А., Фомичевой Е. И., Чугунову И. А., Шепелю Р. Н., Шептулиной А. Ф., Явелову И. С., Яралиевой Э. К., Ярмедовой С. Ф., Яфаровой А. А.

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

Литература/References

1. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. J Mol Med. 1996;74(6):297-312. doi:10.1007/BF00207507.
2. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. Biopreserv Biobank. 2013;11(5):309-15. doi:10.1089/bio.2013.0042.
3. NHMRC. National Health and Medical Research Council "Biobanks information paper". Canberra. 2010. https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/documents/attachments/Biobanks-information-paper-2010.pdf (28 October 2021).
4. Creation and Governance of Human Genetic Research Databases. Paris: OECD, 2006. 159 p. doi:10.1787/9789264028531-en.
5. Mikhailova AA, Nasykhova YA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
6. ISO-ISO 20387:2018-Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. https://www.iso.org/standard/67888.html. (28 October 2021).
7. Borisova AL, Pokrovskaya MS, Meshkov AN, et al. ISO 20387 biobanking standard. Analysis of requirements and experience of implementation. Clin Lab Diagnostics. 2020;65(9):587-92. (In Russ.) Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н. и др. Стандарт по биобанкированию ISO 20387. Анализ требований и опыт внедрения. Клиническая и лабораторная диагностика. 2020;65(9):587-92. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592.
8. Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Efimova IA, et al. Biobanking as a necessary tool for research in the field of personalized medicine in the scientific medical center. Pers Med. 2019;16(6):501-9. doi:10.2217/pme-2019-0049.
9. Moore HM, Kelly A, Jewell SD, et al. Biospecimen Reporting for Improved Study Quality. Biopreserv Biobank. 2011;9(1):57-70. doi:10.1089/bio.2010.0036.
10. Müller H, Dagher G, Loibner M, et al. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of standardization, biosafety, biosecurity, and data management. Curr Opin Biotechnol. 2020;65:45-51. doi:10.1016/j.copbio.2019.12.004.
11. Annaratone L, Palma GD, Bonizzi G, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. Virchows Arch. 2021;479(2):233. doi:10.1007/s00428-021-03151-0.
12. Doludin YV, Borisova AL, Pokrovskaya MS, et al. Current best practices and biobanking recommendations. Clin Lab Diagnostics. 2019;64(12):769-76. (In Russ.) Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Покровская М. С. и др. Современные передовые практики и рекомендации по биобанкированию. Клиническая и лабораторная диагностика. 2019;64(12):769-76. doi:6710.18821/0869-2084-2019-64-12-769-776.
13. Biobanks for Europe — Publications Office of the EU. Brussels: European Commission; 2012. 72 p. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/629eae10-53fc-4a52-adc2-210d4fcad8f2. ISBN 978-92-79-22858-2. doi:10.2777/68942 (28 October 2021).

14. Harati MD, Williams RR, Movassaghi M, et al. An introduction to starting a biobank. Methods Mol Biol. 2019;1897:7-16. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_2.
15. Campbell LD, Astrin JJ, DeSouza Y, et al. The 2018 Revision of the ISBER Best Practices: Summary of Changes and the Editorial Team's Development Process. Biopreserv Biobank. 2018;16(1):3-6. doi:10.1089/bio.2018.0001.
16. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
17. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
18. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, et al. Quality control of serum and plasma samples for scientific research. The Russian Journal of Prtventive Medicine. 2019;22(5):91-7. (In Russ.) Сивакова О. В., Покровская М. С., Ефимова И. А. и др. Контроль качества образцов сыворотки и плазмы крови для научных исследований. Профилактическая медицина. 2019;22(5):91-7. doi:10.17116/profmed20192205191.
19. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. The Russian Journal of Preventive Meditsine. 2019;22(6):95. (In Russ.) Сивакова О. В., Покровская М. С., Метельская В. А., и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. Профилактическая медицина. 2019;22(6):95. doi:10.17116/profmed20192206295.
20. Begley CG, Ellis LM. Raise standards for preclinical cancer research. Nature. 2012;483(7391):531-3. doi:10.1038/483531a.
21. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? Nat Rev Drug Discov. 2011;10(9):712-2. doi:10.1038/nrd3439-c1.
22. Manders P, Peters TMA, Siezen AE, et al. A Stepwise Procedure to Define a Data Collection Framework for a Clinical Biobank. Biopreserv Biobank. 2018;16(2):138-47. doi:10.1089/bio.2017.0084.
23. EGISZ (In Russ.) ЕГИСЗ. https://egisz.rosminzdrav.ru/. (28 October 2021).
24. Paskal W, Paskal AM, Dębski T, et al. Aspects of Modern Biobank Activity — Comprehensive Review. 2018;24(4):771-85. doi:10.1007/s12253-018-0418-4.
25. Hutchinson E. Towards individualized cancer therapy: Challenges and prospects. Mol Oncol. 2014;8(1):1-8. doi:10.1016/j.molonc.2013.12.008.
26. Ramensky VE, Ershova AI, Zaicenoka M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. Front Genet. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
27. 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.
28. Kiseleva A, Klimushina M, Sotnikova E, et al. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population. Pharmgenomics. Pers Med. 2020;13:679-86. doi:10.2147/PGPM.S278806.
29. Kiseleva AV, Klimushina MV, Sotnikova EA, et al. A Data-Driven Approach to Carrier Screening for Common Recessive Diseases. J Pers Med. 2020;10(3):140. doi:10.3390/jpm10030140.
30. Gumanova NG, Gavrilova NE, Chernushevich OI, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. Biomarkers. 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
31. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary arteries. Kardiologiia. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
32. Smetnev S, Klimushina M, Kutsenko V, et al. Associations of SNPs of the *ADIPOQ* gene with serum adiponectin levels, unstable angina, and coronary artery disease. Biomolecules. 2019;9(10):537. doi:10.3390/biom9100537.
33. Barbitoff YA, Serebryakova EA, Nasykhova YA, et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size. Genes (Basel). 2018;9(8):415. doi:10.3390/genes9080415.
34. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research Drapkina O. M. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драпкина ОМ. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
35. About the association — NASBIO. (In Russ.) Об ассоциации — НАСБИО. http://nasbio.ru/about_us/ob-assocziaczii.html. (28 October 2021).

Приложения

Приложение 1. Информация об исследованиях, биоматериал участников которых находится на хранении в биобанке НМИЦ ТПМ

Проект	Количество пациентов	Количество биообразцов	Типы образцов
ЭССЕ-РФ 1	14388	58134	Ц, С, П
ЭССЕ-РФ 2	6844	100203	Ц, С, П
ЭССЕ-РФ 3	24923	183658	Ц, С, П
FH-ESSE	1086	13141	Ц, С, П
30ПН	359	3590	Ц, С, П
SES	218	3019	Ц, С, П
NKM	171	958	С, П
ЭПИКУР	104	441	С, П
R	34	136	С, П
СГХС	642	2017	С, П
IPPM	2162	38508	Ц, С, П
iBIO II	216	3457	Ц, С, П
OPTIM	22	1422	Ц, С, П
SOAS	36	958	Ц, С, П
KBAR	168	4721	Ц, С, П
CSO	122	1930	Ц, С, П
CAF	13	300	Ц, С, П
AGE	92	1718	Ц, С, П
SYN	9	189	Ц, С, П
ABSORB	21	211	С
MHF	395	7482	Ц, С, П
RegFH	204	6419	Ц, С, П
OST	236	3766	Ц, С, П
CANCER	6	102	Ц, С, П
NAFLD	13	208	Ц, С, П
MC	187	5210	Ц, С, П
OPHF	84	1359	Ц, С, П
MBC	336	7624	Ц, С, П
MBC2	197	3604	Ц, С, П
DCCS	13	248	Ц, С, П
FHMPM	65	797	Ц, С, П, кал
ALFA	13	328	Ц, С, П
PERSONA	81	1049	Ц, С, П
TARGET-VIP	169	1817	Ц, С, П
BAC	17	221	Ц, С, П
SIRIUS	424	1955	Ц, С, П

Примечание: Ц — цельная кровь, С — сыворотка крови, П — плазма крови.

Приложение 2. Представленность данных и количественная оценка наличия или отсутствия распространенных диагнозов в клинических проектах (по данным кратких CRF)

Параметр \ Проект			SES	ПМ-ИБС-АО	NKM	IPPM	IBIO II	KBAR	CSO	MHF	RegFH	OST	MC	MBC	TARGET-VIP	SIRIUS	Всего
АГ	Наличие информации	n	203	124	377	1816	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5099
		%	93,5	99,2	71,3	81,8	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89,91
	Наличие диагноза	n	0	0	35	981	1	15	0	1	28	0	41	159	78	9	1348
		%	0	0	6,61	44,2	0,47	8,43	0	0,25	12,96	0	17,1	43,92	43,8	2,23	26,4
ИБС	Наличие информации	n	203	124	377	1808	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5091
		%	93,5	99,2	71,3	81,4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89,77
	Наличие диагноза	n	0	124	15	555	0	1	0	0	15	0	0	12	14	0	736
		%	0	100	2,84	25	0	0,56	0	0	6,9	0	0	3,31	7,87	0	14,46
Атеросклероз*	Наличие информации	n	203	124	377	1872	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5155
		%	93,5	99,2	71,3	84,3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	90,9
	Наличие диагноза	n	0	0	2	175	0	3	0	0	5	0	0	1	6	0	192
		%	0	0	0,38	7,9	0	1,68	0	0	2,3	0	0	0,28	3,37	0	3,72
Инфаркт миокарда	Наличие информации	n	203	120	377	1805	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5084
		%	93,5	96	71,3	81,3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98,87
	Наличие диагноза	n	0	67	10	383	1	0	0	0	12	0	0	4	7	0	484
		%	0	53,6	1,89	17,2	0,47	0	0	0	5,56	0	0	1,1	3,93	0	9,52
Реваскуляризация	Наличие информации	n	203	120	377	1807	209	175	122	408	216	261	240	356	178	404	5076
		%	93,5	96	71,3	81,36	100	98,3	100	100	100	100	100	98,3	100	100	89,52
	Наличие диагноза	n	0	55	4	441	0	2	0	0	11	1	0	8	2	0	524
		%	0	44	0,76	29,86	0	1,14	0	0	5,09	0,38	0	2,21	1,12	0	10,32
ФП	Наличие информации	n	203	124	377	1806	209	178	122	408	215	261	239	362	172	404	5080
		%	93,5	99,2	71,3	81,36	100	100	100	100	99,5	99,6	99,6	100	96,6	100	89,63
	Наличие диагноза	n	0	0	17	510	1	27	0	0	1	0	0	5	6	0	567
		%	0	0	3,21	22,96	0,47	13,48	0	0	0,46	0	0	1,38	3,37	0	11,16
Другие НРС	Наличие информации	n	203	120	377	1807	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5076
		%	93,5	96	71,3	81,36	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89,51
	Наличие диагноза	n	0	24	41	490	0	0	0	0	3	0	0	5	0	1	564
		%	0	19,2	77,5	22,06	0	0	0	0	1,39	0	0	1,38	0	0,25	11,11
Аблация	Наличие информации	n	203	124	377	1804	209	178	122	408	215	262	239	362	175	404	5082
		%	93,5	99,2	71,3	81,22	100	100	100	100	99,5	100	99,6	100	98,3	100	89,61
	Наличие диагноза	n	0	0	5	261	0	5	0	0	1	0	0	1	1	0	274
		%	0	0	0,95	11,8	0	2,8	0	0	0,46	0	0	0,28	0,56	0	5,39
ОНМК	Наличие информации	n	203	120	377	1804	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5083
		%	93,5	96	71,3	81,2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89,62
	Наличие диагноза	n	0	5	5	119	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	132
		%	0	4	1	5,4	0	0	0	0	0,5	0	0	0,3	0,6	0	2,6

Приложение 2. Продолжение

Параметр	Проект		SES	ПМ-ИБС-АО	NKM	IPPM	IBIO II	KBAR	CSO	MHF	RegFH	OST	MC	MBC	TARGET-VIP	SIRIUS	Всего
ХБП	Наличие информации	n	203	124	377	1806	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5089
		%	93,5	99,2	71,3	81,4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	89,78
	Наличие диагноза	n	0	0	4	222	0	0	0	0	4	0	0	2	0	0	232
		%	0	0	0,8	10	0	0	0	0	1,9	0	0	0,6	0	0	4,56
ЭКС/ИКД/CRT	Наличие информации	n	203	124	377	1813	209	178	122	408	215	262	240	362	178	404	5095
		%	93,5	99,2	71,3	81,6	100	100	100	100	99,5	100	100	100	100	100	89,83
	Наличие диагноза	n	0	0	14	156	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	173
		%	0	0	2,7	7	0	1,1	0	0,3	0	0	0	0	0	0	3,4
СД	Наличие информации	n	203	120	377	1802	209	174	122	408	216	261	240	362	176	404	5074
		%	93,5	96	71,3	81,1	100	97,8	100	100	100	100	100	100	98,9	100	89,48
	Наличие диагноза	n	0	38	8	240	0	1	0	0	5	1	0	52	11	0	356
		%	0	30,4	1,51	10,8	0	0,57	0	0	2,3	0,38	0	14,4	6,18	0	7,02
ХСН	Наличие информации	n	203	120	377	1808	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5087
		%	94	96	70	81	100	100	100	100	100	100	1	100	100	100	89,39
	Наличие диагноза	n	0	33	70	619	0	3	0	0	7	0	1	3	4	1	741
		%	0	27,5	13,2	27,9	0	1,68	0	0	3,24	0	0,41	0,82	2,25	0,25	14,57
ХОБЛ	Наличие информации	n	100	0	377	0	0	68	0	1	157	262	139	219	174	404	1901
		%	46,1	0	71,3	0	0	38,2	0	0,25	72,7	100	57,9	60,5	97,8	100	33,52
	Наличие диагноза	n	0	-	0	-	-	0	-	0	0	0	0	9	1	0	10
		%	0	-	0	-	-	0	-	0	0	0	0	2,5	0,6	0	0,53
БА	Наличие информации	n	100	0	110	0	0	68	0	1	161	262	139	219	178	404	1642
		%	46,1	0	20,8	0	0	38,2	0	0,25	74,5	100	57,9	60,4	100	100	28,95
	Наличие диагноза	n	0	-	0	-	-	0	-	0	1	0	0	42	0	0	43
		%	0	-	0	-	-	0	-	0	0,5	0	0	12	0	0	2,62

Примечание: * — атеросклероз периферических артерий со степенью стеноза ⩾50%. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, НРС — нарушения ритма сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКС — электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма.

Приложение 3. Представленность данных и количественная оценка антропометрических и социально-демографических показателей в клинических проектах (по данным кратких CRF)

Параметр \ Проект			SES	ПМ-ИБС-АО	NKM	IPPM	IBIO II	KBAR	CSO	MHF	RegFH	OST	MC	MBC	TARGET-VIP	SIRIUS	Всего
Всего пациентов		n	217	125	529	2221	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5671
Раса	Наличие информации	n	0	13	335	2164	5	57	3	3	147	89	145	353	167	219	3700
		%	0	10,4	63,3	97,4	2,4	32	2,5	0,63	68	34	60,4	97,5	93,8	54,2	76,91
	Европио-идная/ негроидная/ монголоидная	n	-	13/0/0	327/2/6	2154/ 02/08	5/0/0	57/0/0	3/0/0	3/0/0	147/0/0	89/0/0	145/0/0	353/0/0	167/0/0	219/0/0	3682/4/14
Пол	Наличие информации	n	212	122	373	2164	208	178	117	406	216	262	239	362	176	326	5361
		%	98	98	71	97	100	100	96	100	100	100	100	100	99	81	94,55
	Мужской/ женский	n	109/103	101/21	197/175	1270/894	113/95	100/78	40/77	240/166	97/119	0/262	210/29	230/132	86/90	120/260	2990/2501
		%	50,2/49,8	82,8/17,2	52,96/47,04	58,7/41,3	54,3/45,7	56,2/43,8	34,2/65,8	59,1/40,9	44,9/55,1	0/100	87,9/12,1	63,65/36,5	48,8/51,1	36,8/63,2	54,4/45,6
Год рождения	Наличие информации	n	0	120	529	2158	2	158	92	386	216	254	228	359	175	342	5019
		%	0	96	100	97,2	0,96	88,8	78,6	94,6	100	96,9	95	99,2	98,3	84,7	92,1
	Минимум/ медиана/ максимум	n	-	52/59/77	37/68/2021	29/70/21	78/58/59	47/67/01	57/75/84	34/56/94	35/75/14	46/61/95	51/73/94	47/70/97	38/66/02	29/79/21	29/69/021
Рост	Наличие информации	n	0	120	312	2112	2	25	122	30	216	89	146	342	136	45	3697
		%	0	96	59	95,1	0,96	14,1	100	7,35	100	34	60,8	94,5	76,4	11,1	67,05
	Минимум/ медиана/ максимум	n	-	147/ 172/147	64/ 165,3/198	58/ 167/204	158/ 167,5/177	156,0/ 176,3/188	154/ 171,5/194	149/ 170/192	101/ 167/187	102/ 161/180	153/ 174/194	150/ 173/198	150/ 170/194	154/ 170/190	58/ 167/204
Вес	Наличие информации	n	0	120	319	2112	2	25	122	3-	216	89	146	342	143	45	3711
		%	0	96	60,3	95,1	0,96	14	100	7,35	100	34	60,8	94,5	80,3	11,1	69,58
	Минимум/ медиана/ максимум	n	-	62/95/135	5,1/71,5/186	5,1/ 83,9/260	76/80/84	69/ 90,7/105	49/ 80/126	44/81/105	30/72/117	46/70/110	44/86/121	12/87/155	46/91/124	47/74/115	5,1/ 84/260
ОТ	Наличие информации	n	0	120	172	2104	2	2	122	30	48	2	137	311	75	1	3126
		%	0	96	33	95	1	1,1	100	7,4	22	0,8	57	86	42	0,3	59,77
	Минимум/ медиана/ максимум	n	-	90/ 109,4/140	31/86/153	31/ 99,8/175	100/ 108/116	85/95/105	64/ 90/130	71/98/116	21/84/126	77,5/ 70/85	57/97/128	31/98/139	58/95/132	115	31/99/175
Курение	Наличие информации	n	203	120	377	2221	209	178	122	408	216	262	240	362	178	404	5500
		%	94	96	71	94	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96,6
	Никогда не курил/курит/ прекратил курить	n	203/0/0	29/31/60	294/47/36	1349/ 381/491	209/0/0	173/5/0	122/0/0	407/1/0	187/18/11	259/3/0	207/6/27	267/52/43	158/17/3	392/11/1	4305/ 573/622

Примечание: ОТ — окружность талии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3027.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3027
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований

Табаков В. Ю.

ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова". Москва, Россия

Биобанкирование является одним из важнейших элементов современной инфраструктуры биомедицинских исследований. Организация биобанка на базе Московского "Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова" (ФГБНУ "МГНЦ") обеспечивает централизованную инфраструктуру для комплекса процедур подготовки биоматериала к исследованиям. Биобанк имеет формат центра коллективного пользования (ЦКП "Биобанк") и работает с двумя типами уникального биоматериала пациентов с генетическими заболеваниями: кровь/компоненты крови (коллекция генетического банка крови) и витальные клеточные линии различного тканевого происхождения (коллекция клеточного банка генетических заболеваний). Хранилище ЦКП "Биобанк" оборудовано системами низкотемпературного (-80° С) и криохранения (-196° С). Идентификация и поиск образцов осуществляется с использованием системы штрих-кодирования и реализуется через информационный интерфейс биобанка, интегрированный в общую регистрационную базу данных пациентов ФГБНУ "МГНЦ". Информация об образцах биоматериала, накапливаемого в коллекционных фондах хранения генетического банка крови и клеточного банка генетических заболеваний, доступна в периодически обновляемых каталогах на странице ЦКП "Биобанк". Коллекционные фонды биобанка доступны для внутренних и сторонних пользователей.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, центр коллективного пользования, биоматериал, образец, кровь, клеточная линия, медицинская генетика, наследственные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/08-2021
Рецензия получена 11/09-2021
Принята к публикации 24/09-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Табаков В. Ю. Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3027. doi:10.15829/1728-8800-2021-3027

Management of biobanking for medical genetics research

Tabakov V. Yu.
N. P. Bochkov Medical Genetics Research Center. Moscow, Russia

Biobanking is one of the most important elements of the modern infrastructure for biomedical research. Organization of a biobank on the basis of the N. P. Bochkov Medical Genetics Research Center provides a centralized infrastructure for preparing biomaterial for research. Biobank has the format of a research equipment sharing center and works with two types of unique biomaterials from patients with genetic diseases: blood/blood components and vital cells of various tissue origin. The storage facility of the Biobank is equipped with low-temperature (-80° C) and cryostorage (-196° C) systems. Identification and search of samples is carried out using a bar-coding system and is implemented through the information interface of the biobank, which is integrated into the general database of patients at the Medical Genetics Research Center. Information on biomaterial samples is presented in periodically updated catalogs on the page of equipment sharing center "Biobank". Biobank collection is available to internal and external users.

Keywords: biobank, biobanking, research equipment sharing center, biomaterial, sample, blood, cell line, medical genetics, hereditary diseases.

Relationships and Activities: none.

Tabakov V. Yu. ORCID: 0000-0003-0291-153X.

Corresponding author: vyutab@yandex.ru

Received: 16/08-2021
Revision Received: 11/09-2021
Accepted: 24/09-2021

For citation: Tabakov V. Yu. Management of biobanking for medical genetics research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3027. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3027

ГБК — генетический банк крови, КБГЗ — клеточный банк генетических заболеваний, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, ФГБНУ "МГНЦ" — "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", ЦКП — центр коллективного пользования, BBMRI-ERIC — Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium, ESBB — European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking, ISBER — International Society for Biological and Environmental Repositories, LN2 — liquid nitrogen (жидкий азот).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: vyutab@yandex.ru
Тел.: +7 (926) 711-93-55
[Табаков В. Ю. — к.б.н., зав. центром коллективного пользования "Биобанк", ORCID: 0000-0003-0291-153X].

Введение

Биобанкирование (биобанкинг) как отдельное направление деятельности в медицине оформилось в связи с организацией крупных диагностических и исследовательских центров, работающих с большим потоком разнообразных образцов биологического материала пациентов [1].

Для обеспечения корректности и воспроизводимости результатов исследований собираемые образцы биологического материала нуждаются в стандартизации методов сбора, транспортировки, процессинга, хранения и преаналитической пробоподготовки [2-4]. Требования стандартизации комплекса преаналитических процедур могут быть удовлетворены путем организации специализированных научных подразделений и целых учреждений, осуществляющих профессиональную работу с биоматериалом — биобанков.

Образование крупных биобанков и сетей биобанков за рубежом сопровождалось созданием национальных и международных организаций, имеющих целью объединение усилий биобанков в вопросах кооперации, координации, специального образования, а также правовой и методической регламентации профессиональной деятельности [4].

В настоящее время известны 3 крупных международных организации в сфере биобанкинга:

• ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories: https://www.isber.org/) — глобальная международная организация (Head Office: Vancouver, Canada). Ключевым направлением деятельности ISBER является обмен успешными стратегиями, систематическая разработка и внедрение стандартов по биобанкированию.

• BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure — European Research Infrastructure Consortium: http://www.bbmri-eric.eu/) — европейская исследовательская инфраструктура в области медицинского биобанкирования (Head Office: Graz, Austria). Ее оперативные подразделения объединяют организации и сообщества ученых, врачей, специалистов по биобанкированию, промышленников и пациентов в Европе с целью интенсификации актуальных направлений биомедицинских исследований.

• ESBB (European, Middle Eastern & African Society for Biopreservation and Biobanking: https://www.esbb.org/) — европейское, ближневосточное и африканское общество в области биоконсервации и биобанкинга (Head Office: Brussels, Belgium). Общество создано для координации и решения широкого круга вопросов в области биобанкинга среди целевых организаций, специалистов и заинтересованных спонсоров в странах Европы, Ближнего Востока, Африки и др.

Для создания и развития системы национального биобанкирования в РФ в 2018г при поддержке Министерства здравоохранения РФ зарегистрирована “Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию” (НАСБИО): Москва, Россия; http://www.nasbio.ru/ [5].

Важнейшей задачей НАСБИО является обмен практическим опытом создания, организации, функционирования и взаимодействия биобанков различных категорий и специализации их деятельности [5]. В настоящей публикации представлены концептуальные и организационные моменты деятельности биобанка, созданного на базе ФГБНУ “Медико-генетический научный центр” (ФГБНУ “МГНЦ”: https://med-gen.ru/).

Основная часть

Учреждение и организационная структура биобанка

ФГБНУ “МГНЦ” является ведущим учреждением в РФ, обеспечивающим современные методы диагностики, лечения и проведения фундаментальных исследований наследственных заболеваний человека. Через клинические и научно-консультативные подразделения ФГБНУ “МГНЦ” по направлению на проведение диагностических и лечебно-консультативных мероприятий ежегодно проходит от 15 до 20 тыс. пациентов — граждан РФ и стран Союза Независимых Государств, имеющих в анамнезе предварительный диагноз с различными видами генетической патологии. Диагностические и научные исследования требуют использования разнообразного биологического материала. Полученный материал имеет не только медицинское, но и важное научное значение, особенно для случаев уникальной генетической патологии и редких мутаций. От качественных и количественных характеристик этого материала зависит результативность и ценность проводимых исследований. Создание структуры систематизированного хранения поступающих образцов биоматериала является основой современной исследовательской базы для изучения заболеваний медико-генетического профиля, а также внедрения и развития наиболее адекватного в лечении конкретного пациента направления персонализированной медицины. Сохранение уникального генетического материала обусловливает возможности его глубокого и комплексного исследования в течение длительного времени, передачу в профильные лаборатории, использование в рамках научной кооперации между организациями — участниками совместных научно-исследовательских разработок (в соответствии с существующей нормативно-правовой базой) [6].

Биобанк ФГБНУ “МГНЦ” был организован в 2017г в связи с назревшей необходимостью интенсификации преаналитического этапа работ с возрастающим потоком биоматериалов от пациентов

с генетическими заболеваниями. Организационно выбранный формат деятельности биобанка соответствует сервисным центрам коллективного пользования (ЦКП) [7]. ЦКП “Биобанк” имеет статус научного подразделения в структуре ФГБНУ “МГНЦ”.

Следует отметить, что нормы правового регулирования деятельности биобанков в настоящее время находятся на стадии активного обсуждения в среде специалистов и сильно усложнены разнообразием целей их создания, спектром решаемых задач, характером взаимодействия и зависимостью от направлений работы базовых медицинских учреждений [8]. В связи с этим ЦКП “Биобанк”, руководствуясь принципами и в сотрудничестве с “Комитетом по биомедицинской этике” ФГБНУ “МГНЦ”, разрабатывает и предлагает специальные формы регламентной документации, касающиеся правил забора, хранения и выдачи биоматериала для генетических исследований. Разработана специальная форма информированного согласия на сдачу, хранение и исследование биоматериала, определена норма анонимизированного представления информационного сопровождения в базе данных, порядок распоряжения и предоставления образцов и ассоциированной информации заинтересованным пользователям [9].

Рабочие помещения ЦКП “Биобанк” представлены лабораторией, где проводится преаналитическая обработка биоматериала, и хранилищем, в котором расположены системы низкотемпературного хранения образцов. Производственная деятельность ЦКП “Биобанк” обеспечивается комплексом базового лабораторного оборудования и стандартным пополняемым набором расходных материалов, необходимых для приема, регистрации, процессинга, хранения и подготовки биоматериала к проведению исследований. В лабораторном помещении находятся ламинарные системы II-класса для обеспечения стерильности и безопасности выполняемых работ с биоматериалом, CO_2-инкубаторы для получения и проведения работ с культурами клеточных линий, инвертированный флуоресцентный микроскоп исследовательского класса, лабораторные и микроцентрифуги, бытовые холодильники (+4^o C) для хранения термолабильных сред, растворов и материалов, комплекс вспомогательного оборудования и инструментов. Процессированные, вторичные образцы биоматериала переносятся в хранилище и размещаются в системах хранения при ультранизких температурах (-80^o C) — кровь, компоненты, биологические жидкости, и в жидком азоте (-196^o C, LN2) — фрагменты тканей, витальные клеточные линии. Помещение хранилища имеет системы температурного и газового контроля среды, интернет-оповещения о сбоях в работе подключаемого оборудования.

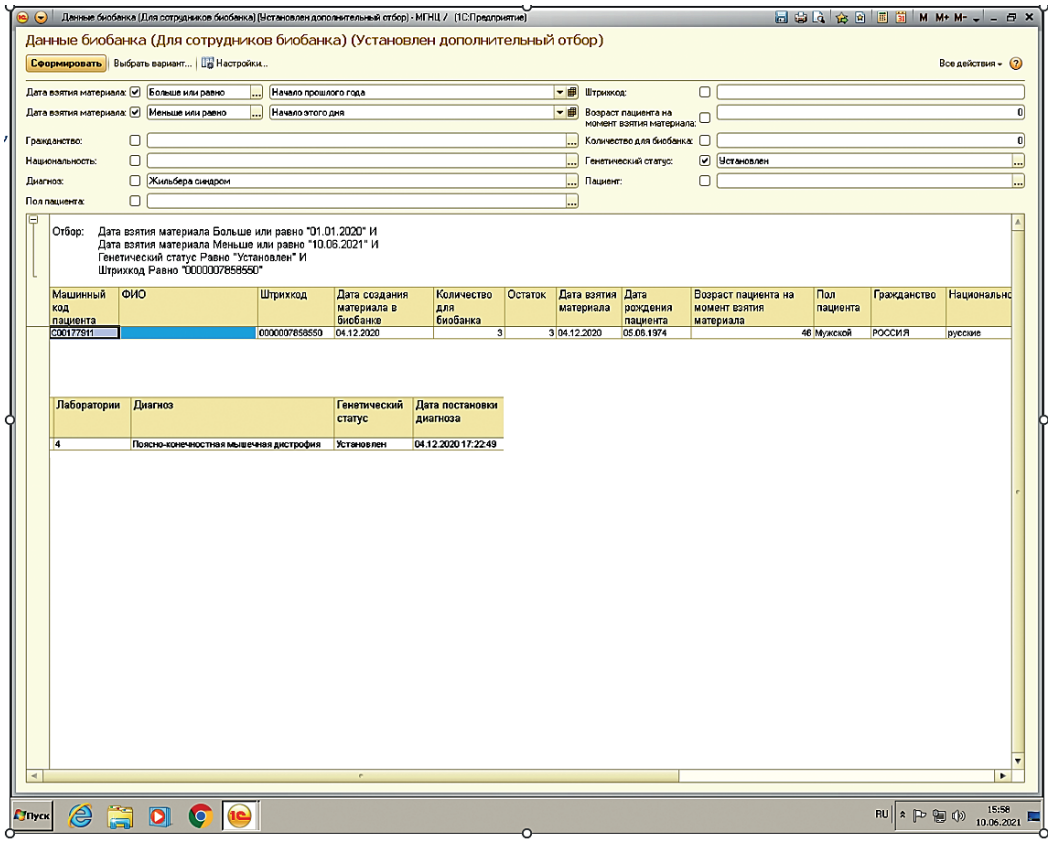
По содержанию коллекционных фондов хранения ЦКП “Биобанк” относится к категории нозологических репозиториев. В соответствии с первоначальным проектом ЦКП “Биобанк” имеет 2 отдела систематизированного хранения и работ с образцами биоматериалов: “Генетический банк крови” (ГБК) и “Клеточный банк генетических заболеваний” (КБГЗ).

ГБК

Для проведения лабораторных исследований на установление и изучение маркеров генетической патологии в ФГБНУ “МГНЦ” ежегодно осуществляется сбор ~10-11 тыс. образцов периферической (венозной) крови пациентов. По направлению от врачей-генетиков консультативного отделения ФГБНУ “МГНЦ” до 1/4 от общего числа образцов поступает на хранение в ГБК ЦКП “Биобанк”. ГБК осуществляет стандартные процедуры приема, регистрации, процессинга, хранения и выдачи для исследования образцов крови пациентов по направлению или запросам от врачей-генетиков и специалистов научных подразделений. Поэтапный комплекс методических процедур работы с материалами крови описан в специальной циклограмме для специалиста ГБК и подтвержден стандартной операционной процедурой. Весь поступающий биоматериал снабжен уникальным штрих-кодом, соответствующим идентификационному номеру (ID) медицинской карты пациента.

В соответствии с техническим заданием сотрудников ЦКП “Биобанк” специалисты информационного отдела ФГБНУ “МГНЦ” (IT-специалисты) разработали интегрированную в общую базу данных пациентов систему регистрации и поиска образцов ГБК. Система позволяет осуществлять быстрый поиск образцов с использованием различных фильтров: по ФИО, заболеванию, датам рождения и взятия материала, возрасту, полу пациента (рисунок 1 А). Размещение и изъятие образцов в штативах осуществляется под контролем наглядной схемы хранения при сканировании генерируемых информационной системой биобанка штрих-кодов (рисунок 1 Б). Информация о накапливаемом в фондах хранения ГБК биоматериале отражена в ежеквартально обновляемом электронном Каталоге на странице ЦКП “Биобанк” [9]. Депонирование образцов крови и ее компонентов происходит в системах низкотемпературного хранения (низкотемпературных морозильниках) при -80^o C. В соответствии с заинтересовавшими потенциальных пользователей характеристиками (маркерами заболеваний), образцы из коллекции ГБК могут быть затребованы и, после одобрения ответственным работником администрации поступившей заявки, выданы для исследования на-

А



Б

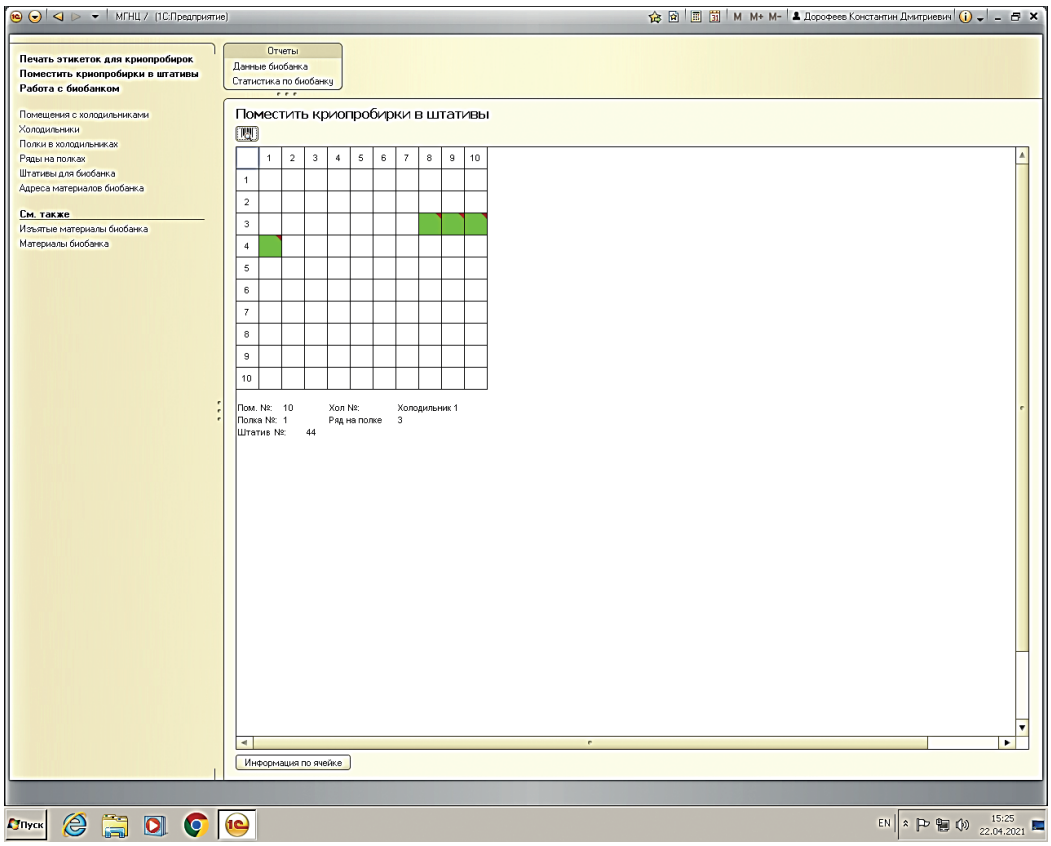


Рис. 1 Интегрированная в регистрационную базу данных ФГБНУ “МГНЦ” информационная система ЦКП “Биобанк”: (*А*) Интерфейс биобанка с представлением ассоциированной с вариантом депонированного биоматериала информации; (*Б*) Схема хранения образцов варианта биоматериала в штативе системы хранения (низкотемпературный морозильник, -80° С).

учным подразделениям ФГБНУ "МГНЦ" или сторонним организациям [9]. При этом рекомендуемые потребителям материала гарантийные сроки хранения, в зависимости от характера планируемых исследований, могут составлять от 1 года и >10 лет [10, 11].

КБГЗ

Диагностика и исследование патогенеза генетических заболеваний зачастую требует проведения функциональных тестов и экспериментов на витальном материале пациента. Такие возможности предоставляет использование разнообразных методов в применении к технологии культуры клеток и тканей. Клетка, как минимальная самоподдерживающаяся система вне организма пациента, несет функционально активный геном и обеспечивает возможность оценить проявления мутации на транскриптомном, протеомном и метаболомном уровнях экспрессии. Кроме того, образцы витального материала клеточного банка при необходимости могут быть обновлены в коллекции, что позволяет неоднократно обращаться к нему для проведения дополнительных исследований.

Инициаторами получения и депонирования живого клеточного материала выступают врачи-исследователи научно-консультативного отделения и сотрудники научных лабораторий ФГБНУ "МГНЦ" в процессе диагностической и научной работы в ходе реализации программы Государственного задания. Первичный биопсийный, аутопсийный, операционный материал поступает в КБГЗ и подвергается специальному процессингу с целью получения целевых клеточных линий, несущих маркеры исследуемых заболеваний. В лаборатории ЦКП "Биобанк" разработаны эффективные методы получения, культивирования, хранения и преаналитической подготовки клеточного материала пациентов к широкому спектру молекулярно-генетических, функциональных и цитогенетических исследований.

Список видов клеточного/тканевого материала КБГЗ, доступного для исследования на июнь 2021г

I. Клеточная фракция жидких/диффузных тканей организма (периферическая кровь, лимфа, костный мозг, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость).

1. Лимфоциты периферической крови (первичная культура, популяция пролиферирующих Т-клеток).

2. Сегментоядерные лейкоциты периферической крови.

3. Мононуклеары костного мозга и пуповинной крови.

4. Первичные культуры клеточных фракций лимфы и спинномозговой жидкости.

5. Первичная культура пролиферирующих клеток амниотической жидкости.

II. Клеточные культуры оформленных/структурированных органов/тканей организма (буккальный эпителий, уринальный эпителий, кожа, скелетные мышцы, нервная ткань, хорион).

1. Осадок клеток буккального эпителия для проведения целевого молекулярно-биологического исследования (~0,5 мл/забор).

2. Получение клеточных линий фибробластов кожи.

3. Получение клеточных линий миобластов скелетных мышц.

4. Получение смешанной нейроглиальной культуры клеток нервной ткани из операционного материала.

5. Получение клеточных линий ворсин хориона (абортивный материал, биоптаты ворсин хориона).

6. Получение клеточных линий уринального эпителия почечных канальцев.

Полученные клеточные линии депонируются в системах криохранения при температуре кипения жидкого азота (-196° С). Система регистрации и размещения образцов клеточного банка аналогична ГБК и через интерфейс биобанка сопряжена с общей базой данных пациентов ФГБНУ "МГНЦ". Обновляемый раз в полгода электронный каталог клеточных линий КБГЗ также доступен на странице ЦКП "Биобанк" [9]. Условия доступа различных категорий пользователей к образцам оговорены в регламентной документации.

Основной тканевой элемент, представленный в коллекциях КБГЗ — фибробласт дермального слоя кожи. Научные и диагностические исследования, проводимые в ФГБНУ "МГНЦ" на моделях мутантных диплоидных линий фибробластов, охватывают широкий спектр наследственных болезней: геномные и хромосомные аномалии, наследственные болезни обмена, нарушения транскрипции и сплайсинга, митохондриальные болезни, множество изменений структурно-функционального гомеостаза тела человека, начиная от молекулярного и до организменного [12-15]. Кроме того, ряд лабораторий центра с использованием методов направленной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи пациентов, разрабатывают прикладные технологии редактирования генома (CRISPR/CAS9 — Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR-Associated nuclease 9) для лечения моногенных заболеваний [16].

Традиционным направлением диагностической и научной работы ФГБНУ "МГНЦ" является изучение наследственных патологий нервной и мышечной систем организма. Для обеспечения работ данного направления ЦКП "Биобанк" предложил эффективную методику получения и куль-

тивирования миобластов скелетной мускулатуры [17]. Работа по исследованию механизмов патогенеза нервной ткани обеспечивается получением модельной системы нейроглиальной культуры *in vitro* [18]. В настоящее время в сотрудничестве с лабораториями научного отдела активно внедряются методы изучения тканеспецифической экспрессии ряда генов в первичных культурах Т-лимфобластов и диплоидных линиях уринальных клеток [19, 20].

Заключение

Общая стратегия развития ЦКП "Биобанк" предполагает постоянное расширение доступного арсенала первичного биоматериала с целью наиболее полного охвата структур организма подверженных разнообразной генетической патологии. Особое и наиболее перспективное направление работы биобанка связано с применением клеточных технологий для исследования молекулярных механизмов нарушений функционирования мутантного генома в клетках и тканях пациентов.

Работа ЦКП "Биобанк" тесно связана с исследовательскими проектами, осуществляемыми в лабораториях ФГБНУ "МГНЦ". Поэтому уровень подготовки биоматериала на преаналитическом этапе и вовлеченность ресурсов сервисного подразделения на аналитическом и постаналитическом этапах экспериментов определяются инфраструктурой и задачами конкретного исследования. Важнейшей задачей ЦКП "Биобанк" является организация творческого взаимодействия и кооперации между коллективами исследователей внутри ФГБНУ "МГНЦ" и со сторонними пользователями в процессе комплексной работы с доступным биоматериалом.

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

Литература/References

1. Somiari SB, Somiari RI. The Future of Biobanking: A Conceptual Look at How Biobanks Can Respond to the Growing Human Biospecimen Needs of Researchers. Adv Exp Med Biol. 2015;864:11-27. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_2.
2. Betsou F, Barnes R, Burke T, et al. Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(4):1017-25. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1231.
3. Liu A, Pollard K. Biobanking for Personalized Medicine. Adv Exp Med Biol. 2015;864:55-68. doi:10.1007/978-3-319-20579-3_5.
4. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. Virchows Arch. 2021;479(2):233-46. doi:10.1007/s00428-021-03151-0.
5. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreserv Biobank. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
6. Chalmers D. Genetic research and biobanks. Methods Mol Biol. 2011;675:1-37. doi:10.1007/978-1-59745-423-0_1.
7. The draft concept of the Common Use Center functioning (minutes of the interdepartmental working group meeting on the development of research infrastructure in Russian Federation from 25.10.2017 No. D14-55/14pr). (In Russ.) Проект концепции функционирования центра коллективного пользования (протокол заседания межведомственной рабочей группы по развитию исследовательской инфраструктуры на территории Российской Федерации от 25.10.2017 №Д14-55/14пр). https://ckp-rf.ru/docs/. (12 June 2021).
8. Maleina MN. Legal status of a biobank (a bank of human biological materials). Law. Journal of the Higher school of Economics. 2020;1:98-117. (In Russ.) Малеина М.Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека). Право. Журнал Высшей школы экономики. 2020;1:98-117. doi:10.17323/2072-8166.2020.1.98.117.
9. Common Use Center "Biobank". (In Russ.) Центр коллективного пользования "Биобанк". https://med-gen.ru/o-tcentre/struktura/tcentr-kollektivnogo-pol-zovaniia-biobank/. (12 June 2021).
10. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Int J Epidemiol. 2008;37(2):234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
11. Skirko OP, Meshkov AN, Efimova IA, et al. Shelf life of whole blood samples in a biobank and the yield of deoxyribonucleic acid during genetic testing. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2726. (In Russ.) Скирко О.П., Мешков А.Н., Ефимова И.А. и др. Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2726. doi:10.15829/1728-8800-2020-2726.
12. Marakhonov AV, Tabakov VY, Zernov NV, et al. Two novel COL6A3 mutations disrupt extracellular matrix formation and lead to myopathy from Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy spectrum. Gene. 2018;672:165-71. doi:10.1016/j.gene.2018.06.026.
13. Papizh S, Serzhanova V, Filatova A, et al. CTNS mRNA molecular analysis revealed a novel mutation in a child with infantile nephropathic cystinosis: a case report. BMC Nephrol. 2019;20(1):400. doi:10.1186/s12882-019-1589-2.
14. Krylova TD, Sheremet NL, Tabakov VY, et al. Three rare pathogenic mtDNA substitutions in LHON patients with low heteroplasmy. Mitochondrion. 2020;50:139-44. doi:10.1016/j.mito.2019.10.002.
15. Bychkov I, Filatova A, Perelman G, et al. Additive effect of frequent polymorphism and rare synonymous variant alters splicing in twin patients with Niemann-Pick disease type C. Eur J Hum Genet. 2021. doi:10.1038/s41431-021-00898-7. Epub ahead of print.
16. Kondrateva E, Demchenko A, Slesarenko Y, et al. Derivation of iPSC line (RCMGi002-A) from dermal fibroblasts of a cystic fibrosis female patient with homozygous F508del mutation. Stem Cell Res. 2021;53:102251. doi:10.1016/j.scr.2021.102251.

17. Tabakov VY, Zinov'eva OE, Voskresenskaya ON, Skoblov MY. Isolation and Characterization of Human Myoblast Culture In Vitro for Technologies of Cell and Gene Therapy of Skeletal Muscle Pathologies. Bull Exp Biol Med. 2018;164(4):536-42. doi:10.1007/s10517-018-4028-7.
18. Filev AD, Shmarina GV, Ershova ES, et al. Oxidized Cell-Free DNA Role in the Antioxidant Defense Mechanisms under Stress. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1245749. doi:10.1155/2019/1245749.
19. Pansarasa O, Bordoni M, Drufuca L, et al. Lymphoblastoid cell lines as a model to understand amyotrophic lateral sclerosis disease mechanisms. Dis Model Mech. 2018;11(3):dmm031625. doi:10.1242/dmm.031625.
20. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Al-Hawwas M, Bobrovskaya L, et al. Urine-derived cells for human cell therapy. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):189. doi:10.1186/s13287-018-0932-z.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3043.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3043
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой

Гненная Н. В., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Лысенко И. Б., Камаева И. А., Кит О. И.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Минздрава. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой для потенциальных фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований.

Материал и методы. Материал был собран согласно разработанному алгоритму действий подразделений исследовательских и клинических групп, включающих сбор клинической информации, биологического материала, пробоподготовку, контроль качества биообразцов и хранение в криохранилище биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Результаты. По данным на август 2021г в криохранилище биобанка ФБГУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России содержится коллекция из 175 образцов сыворотки крови, плазмы и мононуклеарной фракции крови больных множественной миеломой. Образцы получены от 32 пациентов обоих полов, средний возраст которых 59,5±1,65 лет. Для составления электронного каталога были собраны персональные, клинические и лабораторные данные о пациентах, после чего каждому образцу был присвоен свой уникальный идентификационный номер. У всех пациентов были получены письменные информированные согласия на помещение их биоматериала в биобанк с возможностью последующего использования в научных целях. Заморозка полученных образцов осуществлялась в соответствии с протоколом низкотемпературного хранения. В электронном каталоге собран широкий спектр систематизированной клинической и лабораторной информации, ассоциированный с образцами, представленной в удобной для анализа форме.

Заключение. Коллекция образцов множественной миеломы является уникальным ресурсом для потенциальных исследований патофизиологии заболевания, разработки диагностических биомаркеров и поиска таргетных терапевтических агентов.

Ключевые слова: биобанкирование, множественная миелома, биобанк, биоматериал, онкология, биомаркеры, мононуклеарные клетки.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность за активное содействие в работе инженерам отдела эксплуатации медицинского оборудования ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Поступила 03/09-2021
Рецензия получена 08/10-2021
Принята к публикации 19/10-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Гненная Н. В., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Лысенко И. Б., Камаева И. А., Кит О. И. Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3043. doi:10.15829/1728-8800-2021-3043

Creation of a collection of blood samples of patients with multiple myeloma

Gnennaya N. V., Timofeeva S. V., Sitkovskaya A. O., Novikova I. A., Lysenko I. B., Kamaeva I. A., Kit O. I.
National Medical Research Center of Oncology. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To create a collection of samples of blood components of patients with multiple myeloma for potential fundamental and applied biomedical research.

Material and methods. The material was collected according to the developed algorithm, including the collection of clinical information, biological material, sample preparation, quality control and storage in the biobank of the National Medical Research Center of Oncology.

Results. As of August 2021, the cryostorage of the National Medical Research Center of Oncology biobank contains a collection of 175 samples of blood serum, plasma and mononuclear cell fraction of patients with multiple myeloma. Samples were obtained from 32 patients of both sexes, the mean age of which was 59,5±1,65 years. To create an electronic catalog, personal, clinical and laboratory data about patients were collected, after which each sample was assigned its own unique identification number. Written informed consent was obtained from all patients for the storage of their biomaterial in a biobank with possible subsequent use for scientific purposes. Freezing of the obtained samples was carried out in accordance with low-temperature storage protocol. The electronic catalog contains a wide range of systematized clinical and laboratory information on samples.

Conclusion. The collection of multiple myeloma samples is a unique resource for potential research on its pathophysiology, the development of diagnostic biomarkers, and the search for targeted agents.

Keywords: biobanking, multiple myeloma, biobank, biomaterial, oncology, biomarkers, mononuclear cells.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ngnennaya@inbox.ru

Тел.: + 7 (928) 614-56-07

[Гненная Н. В.* — м.н.с. лаборатории клеточных технологий, ORCID: 0000-0002-3691-3317, Тимофеева С. В. — н.с. лаборатории клеточных технологий, ORCID: 0000-0002-5945-5961, Ситковская А. О. — к.б.н., врИО зав. лабораторией клеточных технологий, ORCID: 0000-0002-6035-1756, Новикова И. А. — к.м.н., зам. генерального директора по науке, ORCID: 0000-0002-6496-9641, Лысенко И. Б. — д.м.н., профессор, зав. отделением онкогематологии, ORCID: 0000-0003-4457-3815, Камаева И. А. — врач-онколог отделения онкогематологии, м.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей, ORCID: 0000-0003-3001-0675, Кит О. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-3061-6108].

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude for the active assistance in the work to the engineers of the medical equipment management department of the National Medical Research Center of Oncology.

Gnennaya N. V.* ORCID: 0000-0002-3691-3317, Timofeeva S. V. ORCID: 0000-0002-5945-5961, Sitkovskaya A. O. ORCID: 0000-0002-6035-1756, Novikova I. A. ORCID: 0000-0002-6496-9641, Lysenko I. B. ORCID: 0000-0003-4457-3815, Kamaeva I. A. ORCID: 0000-0003-3001-0675, Kit O. I. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

*Corresponding author:
ngnennaya@inbox.ru

Received: 03/09-2021
Revision Received: 08/10-2021
Accepted: 19/10-2021

For citation: Gnennaya N. V., Timofeeva S. V., Sitkovskaya A. O., Novikova I. A., Lysenko I. B., Kamaeva I. A., Kit O. I. Creation of a collection of blood samples of patients with multiple myeloma. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3043. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3043

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ММ — множественная миелома, МНК — мононуклеарные клетки периферической крови, МСК — мезенхимальные стволовые клети, КМ — костный мозг, ЭМ — экстрамедуллярная опухоль спинного мозга, вкДНК — внеклеточная ДНК, ЦОК — циркулирующие опухолевые клетки.

Введение

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, характеризующаяся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, которые продуцируют моноклональный иммуноглобулин (Ig). ММ — это второе по распространенности гематологическое злокачественное новообразование в мире с ежегодной заболеваемостью 1% от всех злокачественных опухолей и 10-15% от всех опухолей системы крови [1]. У большинства пациентов ММ характеризуется секрецией Ig, который продуцируется аномальными плазматическими клетками. Однако у 15-20% пациентов клетки ММ секретируют только моноклональные свободные легкие цепи, а у <3% пациентов эти клетки не секретируют моноклональный белок. Клинические и биологические особенности ММ связаны с генетическими аберрациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи Ig, мутации соматических генов и хромосомные делеции, хромосомная гиперплоидия с участием нечетного числа хромосом. Всё это обуславливает высокую вариабельность течения болезни [2]. Одной из проблем при лечении ММ является значительная генетическая клональная гетерогенность заболевания. Имеющиеся биомаркеры не учитывают эту особенность ММ, поэтому для лучшего прогнозирования течения заболевания и отслеживания реакции на лечение необходима разработка более совершенных биомаркеров.

В некоторых случаях у пациента отсутствуют признаки активности заболевания, поэтому между временем установки диагноза и определением терапевтической тактики врач вынужден наблюдать пациентов несколько недель и даже месяцев. Потеря времени начала терапии может привести к стремительному развитию осложнений заболевания, затруднению лечения и неэффективности терапии.

Поскольку ММ обладает значимой вариабельностью клинических проявлений и высокой активностью патологического процесса, для принятия решений относительно терапии и лечения ММ руководствуются показателями биомаркеров [3]. Существует много типов биомаркеров, в общих чертах их можно разделить на молекулярные, гистологические, физиологические или, в некоторых случаях, радиографические [4]. Достижения в терапии за последние два десятилетия улучшили результаты лечения пациентов, в то время как использование новых технологий расширило понимание молекулярных факторов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования заболевания [5]. Но, несмотря на их важность и потенциал в лечении ММ, фактическое количество биомаркеров, которые в настоящее время регулярно используются, по-прежнему невелико.

Значительные успехи были достигнуты в понимании молекулярных механизмов развития ММ, что способствовало появлению более сложной классификации, которая включает не только традиционные диагностические критерии, но также иммунофенотип, генетические и молекулярные особенности [6].

Все чаще встречаются исследования по поиску биомаркеров, ассоциированных с различными заболеваниями, где в качестве биоматериала используют коллекции образцов, предоставленные биобанком. Такие коллекции уже содержат клиническую и лабораторную информацию о пациентах, патологии, типах собранных тканей, проверки качества биообразцов и температурных режимах криоконсервации. Например, на базе биобанка Первой дочерней больницы Университета Чжэнчжоу в Китае проводятся исследования, посвященные профилированию метаболизма триптофана у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической гломерулопатией [7].

Salvatore M, et al. (2021) совместно с коллегами, основываясь на данных, полученных из биобанка Великобритании, занимаются фенотипической оценкой риска развития рака поджелудочной железы на ранних этапах [8].

Илларионов Р. А. и др. (2020) на базе биобанка лаборатории геномики с группой биоресурсных

ПИСЬМЕННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПЕРЕДАЧУ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ОБРАБОТКУ ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ ОПЕРАТОРУ, А ТАКЖЕ — НА ПЕРЕДАЧУ И ПОЛУЧЕНИЕ СВЕДЕНИЙ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ВРАЧЕБНУЮ ТАЙНУ.

г. Ростов-на-Дону _____. _____. 20____ г.

1. Субъект, дающий согласие на обработку персональных данных, сведений, составляющих врачебную тайну, а также — передающий Оператору биологический материал:

Фамилия, имя, отчество:	
Адрес, тел., e-mail	
Паспорт №:	
Выдан (орган):	
Выдан: (дата / код подразделения):	___. ___. _____года, код подразделения:_____-_____, далее — “Субъект”.

√ принимаю решение о предоставлении моих персональных данных и даю согласие на их обработку свободно, своей волей и в своем интересе, а также — даю согласие на передачу Оператору сведений, составляющих врачебную тайну (в соответствии со статьей 9 федерального закона от 27.06.2006 г. № 152-ФЗ “О персональных данных” и статьей 13 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”);

√ принимаю решение о безвозмездной, безвозвратной передаче Оператору биологических образцов для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно- и социально-полезных целях;

√ разрешаю хранить и использовать свой биологический материал и данные, связанные с ним (включая результаты лабораторных, патоморфологических, инструментальных и молекулярно-генетических исследований), неограниченное количество времени для научных целей с возможностью передачи обезличенных результатов исследований и биологических материалов Третьей стороне для научно-исследовательской работы, в т.ч. проведения молекулярно-генетических исследований и хранения;

√ даю согласие на использование результатов исследований всех моих биологических образцов в научных публикациях, при условии, что это не приведет к раскрытию личной информации обо мне.

√ даю свое согласие ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России на получение информации, содержащей врачебную тайну, у любого врача, у которого я получал консультацию и/или медицинскую помощь или любой организации (страховой медицинской организации, территориального фонда ОМС и других органов власти), обладающей информацией о состоянии моего здоровья. Я уполномочиваю любое медицинское учреждение передавать ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России всю информацию, касающуюся моего здоровья. Я разрешаю любому врачу, любой организации, оказавшей мне медицинскую помощь и обладающей информацией о состоянии моего здоровья, предоставить ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России по его запросу полную информацию о состоянии моего здоровья, включая копию документов.

Наименование и адрес Оператора, получающего согласие Субъекта на обработку персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну, а также на использование биологического материала:

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии” Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

Цели обработки персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну: Формирование, сбор, защита, анализ (в т.ч. — клинический биологического материала), статистическая обработка, оценка и синтез данных — базы данных (регистра) лиц с предполагаемым или подтвержденным онкологическим заболеванием (далее также — диагноз, заболевание) с целью изучения и выявления всех значимых аспектов заболевания и его связи с Субъектом, лекарственная и иная терапия (её аспекты и достигнутые результаты по каждому из методов лечения), статистическая и иная оценка стандартов и подходов, используемых врачами в повседневной клинической практике к диагностике и лечению заболевания с целью улучшения диагностики. Сведения могут быть переданы в государственные учреждения и органы государственной власти (министерство здравоохранения, аппарат президента РФ, аппарат премьер-министра, правительство РФ, государственные учреждения субъектов РФ), для возможного последующего формирования государственных программ в области здравоохранения.

Перечень персональных данных и данных, составляющих врачебную тайну, на обработку которых дается согласие субъекта персональных данных:

Фамилия, имя, отчество; дата рождения; данные документа, удостоверяющего личность; адрес; место рождения, гражданство, семейное положение; пол, контактная информация, номера рабочего и мобильного телефонов, адрес электронной почты, результаты анализов; место жительства; место регистрации; номер полиса ОМС; анамнез; диагноз; сведения об организациях, оказавших медицинские услуги; вид оказанной медицинской помощи; иные значимые сведения, способные пролить свет на динамику заболевания, причину заболевания сведения о результатах диагностики биологического материала, а также — иные значимые сведения.

Перечень действий с персональными данными и данными, составляющими врачебную тайну, на совершение которых дается согласие, общее описание используемых Оператором способов обработки персональных данных:

Обработка данных, включая сбор, систематизацию, классифицирование, накопление, хранение, уточнение (*обновление, изменение*), использование, анализ, статистическую обработку, распространение, обезличивание (деперсонификацию), блокирование, уничтожение данных.

Перечень действий с биологическим материалом, переданным для вышеуказанных и научных целей:

Проведение всех необходимых лабораторных анализов, хранение образцов в архиве данных и Биобанке “НМИЦ онкологии” с целью проведения дальнейших лонгитюдных научных исследований (в т. ч. в рамках государственных заданий).

Настоящее согласие Субъекта Персональных данных действует в течение неопределенного срока. Субъект Персональных данных может отозвать настоящее согласие путем направления Оператору письменного уведомления не менее чем за 90 (девяносто) дней до предполагаемой даты отзыва настоящего согласия.

Настоящее Согласие составлено на одной странице в двух экземплярах — по одному для Оператора и для Субъекта Персональных данных. Настоящее Согласие подписано на русском языке.

Личная собственноручная подпись Субъекта:	
* подтверждающая согласие на безвозмездную и безвозвратную передачу Субъектом Операторам биологического материала Субъекта. /расшифровка/ подпись	* подтверждающая согласие на обработку Операторами персональных данных Субъекта и сведений, составляющих врачебную тайну. /расшифровка/ подпись
* отсутствие подписи в соответствующем месте (графе) означает отсутствие согласия на действия Оператора, предусмотренные этой графой, в соответствии с тем, как такие действия указаны выше.	

Рис. 1 Информированное согласие на передачу биологического материала и обработку персональных данных, а также передачу и получение сведений, составляющих врачебную тайну.

коллекций отдела геномной медицины ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” создают коллекцию образцов беременных женщин на разных сроках гестации с целью поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Поскольку сбор биоматериала от женщин на протяжении всей беременности и в родах — крайне сложный процесс, создание подобной коллекции является значимым заделом для будущих фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицины [9].

С 1984г по настоящее время в МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиале “НМИЦ радиологии” Минздрава России ведутся работы по формированию клеточного биобанка. В частности, под руководством профессора А. Г. Конопляникова был проведен ряд экспериментов по изучению введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) лабораторным животным и оценке возможной роли МСК в случае антрациклиновой кардиомиопатии. Полученные результаты позволили разработать внутренний протокол использования МСК при кардиотоксической химиотерапии. Создание клеточного биобанка дает возможность рассматривать метод клеточной терапии как один из перспективных для применения в клинической практике [10].

В настоящее время в России биобанки активно развиваются, о чем свидетельствует создание в 2018г Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО), основной целью которой является объединение специалистов

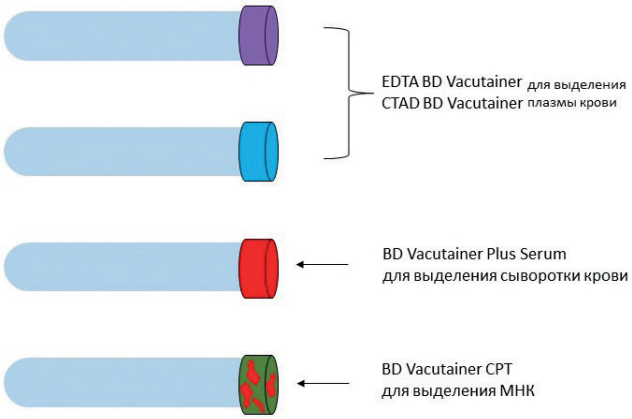


Рис. 2 Пробирки для выделения сыворотки, плазмы и мононуклеарной фракции крови.

РФ в области биобанкирования, а также налаживание взаимодействия с мировым профессиональным сообществом для реализации крупномасштабных исследовательских проектов. В 2019г Биобанк ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России стал одним из членов НАСБИО [11].

Целью настоящей работы было создание на базе биобанка ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России г. Ростова-на-Дону коллекции биообразцов ММ для потенциальных фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицины. Бесперебойный доступ к образцам крови больных ММ поспособствует определению конкретных генетических мутаций, которые играют важную роль в патогенезе ММ, что может дать исследователям преимущество в открытии новых стратегических методов лечения пациентов с ММ.

Материал и методы

Биологические образцы и аннотируемые данные собираются для исследования с помощью биобанкирования — процесса, который координируется биобанком. В коллекцию образцов ММ были включены биологические образцы, полученные от пациентов >18 лет с диагнозом ММ, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии с 2019г. Отбор больных проводился методом рандомной выборки по мере поступления в отделение онкогематологии.

По этическим причинам согласие на участие пациентов является ключевым вопросом. Уважение прав и достоинства пациентов лежит в основе медицинского прогресса. Поэтому в проект были включены только больные, подписавшие информированное согласие на использование их биоматериала в научных целях (рисунок 1).

Объектом исследования была венозная кровь, забор которой проводился утром с 8 до 9 ч, натощак, из локтевой вены в пробирки 4-х типов (рисунок 2).

Для выделения сыворотки крови использовали пробирки BD Vacutainer Plus Serum (красная крышка), на стенки которых напылен активатор свертывания (кремнезем).

Плазму крови выделяли из пробирок с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) BD Vacutainer, содержащих К2ЭДТА (сиреневая крышка) и CTAD BD Vacutainer с буферным раствором цитрата, аденозина, теофилина и дипиридамола для стабилизации гепарина в условиях *in vitro*.

Мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови выделяли с применением пробирок BD Vacutainer CPT с антикоагулянтом (цитрат натрия) и разделительной системой гель/Ficoll™. Ficoll™ — сильно разветвленный гидрофильный полисахарид, позволяющий отделить фракцию МНК при центрифугировании. Полиэфирный гель обеспечивает разделение осадка клеток крови от плазмы и МНК и предотвращает их смешивание. Внутренняя поверхность пробирок покрыта силиконом, что позволяет предотвратить неспецифическую активацию клеток.

Для выделения сыворотки и плазмы крови материал в пробирках осаждали в центрифуге ЦЛМН-Р10-01-"Элекон" (Элекон-М, Россия) при 1500 об./мин в течение 15 мин, после чего супернатант отбирали в стерильные криопробирки и замораживали в парах жидкого азота.

Для выделения МНК пробирку центрифугировали. Стандартный принцип метода выделения МНК путем центрифугирования в градиенте фиколла-урографина основан на разделении клеточных элементов крови при центрифугировании по плотности, удельная плотность фиколла-урографина составляет 1,077 г/см^3. Фиколл выступает в роли агрегатора эритроцитов, а урографин необходим для создания плотности 1,077 г/см^3 и изотоничности [12]. После центрифугирования происходит разделение крови на 4 фракции: первая фракция содержит эритроциты, тромбоциты и гранулоциты, которые осаждаются на дно пробирки, вторая фракция — фиколл-урографин, третья фракция, расположенная непосредственно над фиколлом, представляет собой опалесцирующую мононуклеарную фракцию, в которую входят лимфоциты, субпопуляция моноцитов и бластные гемопоэтические клетки, четвертая фракция — плазма крови (рисунок 3 А). Недостатком такого метода является наличие остаточных сгустков эритроцитов в слое МНК, которые контаминируют выделяемую фракцию. В настоящей работе применяли пробирки с разделительной системой гель/Ficoll™ (рисунок 3 Б), где эритроциты, тромбоциты и гранулоциты проходят не только через градиент плотности, но и под давлением в результате центрифугирования на высоких скоростях продавливаются через разделительный гель, что гарантирует чистоту выделения МНК. Полученные МНК осаждали дважды в стерильном фосфатно-солевом буфере при 1500 об./мин в течение 5 мин и переносили в стерильные криопробирки для дальнейшей криоконсервации в парах жидкого азота.

Все образцы содержатся в криохранилище биобанка при температуре от -65 до -196° С. Диапазон температур отображается на мониторе криогенного резервуара в режиме реального времени и определяется заданными техническими характеристиками.

Регистрация, учет и паспортизация материала осуществляются с использованием таблиц MS Office Excel, а также специализированного программного обеспече-

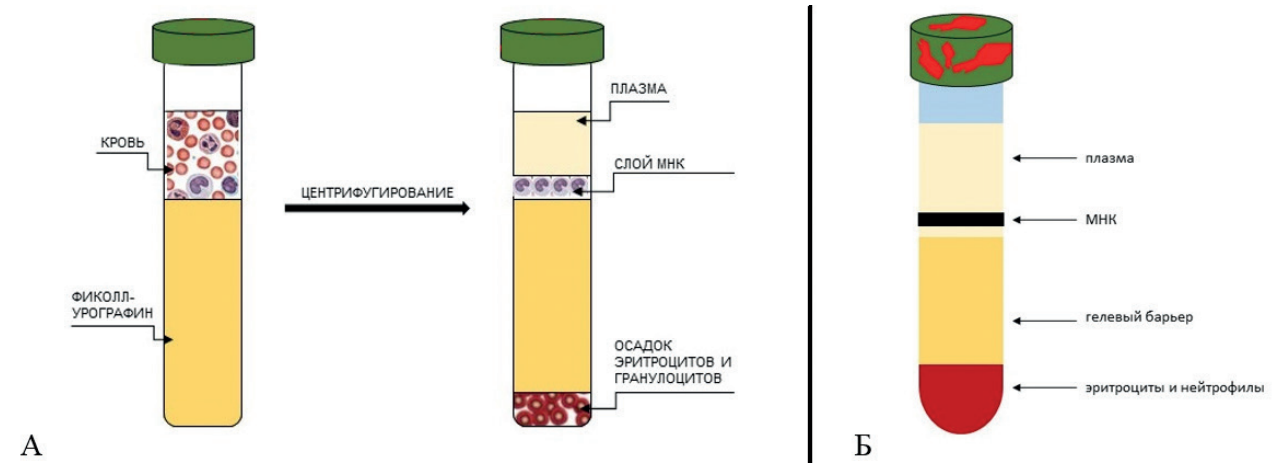


Рис. 3 Разделение периферической крови на фракции: *А* — получение МНК в градиенте фиколл-урографина; *Б* — получение МНК в пробирках BD Vacutainer CPT.

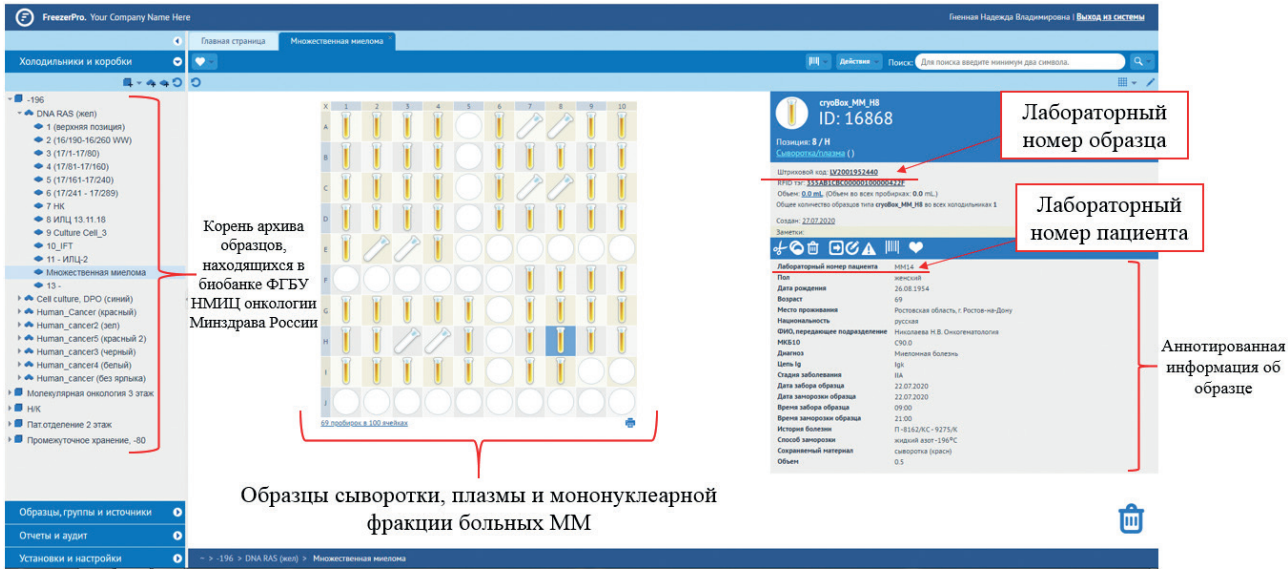


Рис. 4 Пример одной из заполненных форм базы данных в программе FreezerPro.

ния FreezerPRO (RuRo), которое представляет собой визуальную базу данных для учета и хранения информации о биологических образцах (рисунок 4).

Электронный каталог разработан в виде базы данных, в которой содержится информация о полученных образцах. Каждому образцу присвоен уникальный идентификационный номер. Помимо идентификационного номера в каталоге собраны персональные, клинические и лабораторные данные о пациентах, а именно: лабораторный номер пациента, пол, дата рождения, возраст, место проживания, национальность, классификация по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), диагноз и стадия заболевания, сопутствующие заболевания, результаты иммунофиксации сыворотки крови, дата забора и заморозки образца. Все персональные данные пациентов помещены в архив с ограниченным доступом.

Результаты

В настоящее время работа по составлению коллекции ММ продолжается. По состоянию на август 2021г в криохранилище биобанка ФБГУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России хранится 175 образцов сыворотки крови, плазмы и МНК больных ММ. Образцы были получены от 32 пациентов обоих полов (11 мужчин и 21 женщина) в возрасте 40-79 лет (средний возраст 59,5±1,65 лет). Диагноз был установлен на основании данных клинического обследования: спиральная рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки, малого таза, головного мозга, электрофорез белков сыворотки крови, миелограммы [13]. Разделение пациентов на возрастные группы выполнено согласно клас-

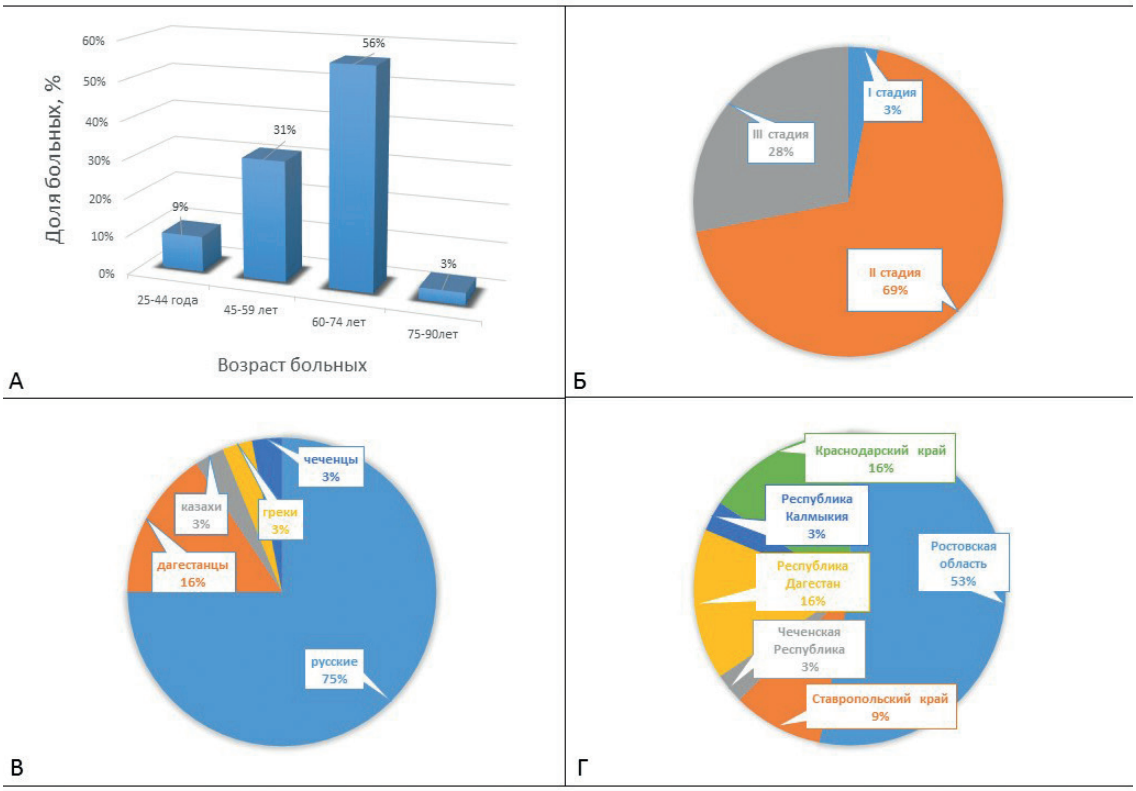


Рис. 5 Распределение пациентов (%): *А* — по возрастным группам согласно Всемирной организации здравоохранения; *Б* — по стадиям заболевания ММ; *В* — по национальной принадлежности; *Г* — по месту жительства.

сификации Всемирной организации здравоохранения (рисунок 5 А).

На рисунке 5 Б представлено распределение пациентов по стадиям заболевания. Было отмечено, что превалирующее большинство пациентов (69%) поступило со II стадией заболевания, что в 2,5 раза превышало долю больных с III стадией заболевания (28%). Также в выборке присутствует 1 пациент с I стадией ММ.

На рисунке 5 В представлено распределение пациентов по национальной принадлежности. Согласно опросу и визуальной оценке, в выборке преобладали пациенты европеоидного типа. Преобладающая часть больных проживала в Ростовской области (53%), в 3,3 раза меньше в Краснодарском крае (16%) и в Республике Дагестан (16%), остальные — в Республике Калмыкия (3%), Чеченской республике (3%) и Ставропольском крае (9%) (рисунок 5 Г). При этом стоит отметить, что ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России консультирует, обследует и лечит в основном жителей 15 территориальных образований Южного и Северо-Кавказского федеральных округов.

Обсуждение

Для прогнозирования риска прогрессирования бессимптомной ("тлеющей") ММ (М-градиент в сыворотке ⩾30 г/л или в моче >500 мг/24 ч и/или клональные плазмоциты в костном мозге (КМ) 10-60%, отсутствуют критерии органного поражения, ассоциированного с миеломной болезнью (CRAB), и опухолевый биомаркер SLiM, без первичного AL-амилоидоза) становится актуальной генетическая характеристика [14], которая является фундаментальным прогностическим фактором выживаемости при активной ММ [15]. Для генетического скрининга пациенты проходят многократную аспирацию КМ, что, помимо болезненности процедуры, может быть не полностью репрезентативным из-за очагового поражения КМ, пространственной гетерогенности генома или экстрамедуллярной опухоли (ЭМ). Многорегиональное секвенирование КМ из верхней части заднего гребня подвздошной кости и очаговых поражений в работе Rasche L, et al. (2017) у >75% пациентов показало пространственную геномную гетерогенность [16]. В связи с этим растет интерес к альтернативным стратегиям мониторинга генетического ландшафта медуллярных и ЭМ опухолевых плазматических клеток.

Жидкостная биопсия — анализ клеток или клеточных продуктов, выделяемых опухолями в периферическую кровь, является минимально инвазивным подходом для мониторинга генетических изменений. В результате апоптоза или некроза опухолевых и нормальных клеток, в большей части из гемопоэтических, происходит высвобождение

внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (вкДНК); вкДНК опухолевого происхождения в зависимости от типа и стадии опухоли может присутствовать в очень низких концентрациях [17].

Интересно, что при таргетном секвенировании вкДНК при ММ были получены результаты, по большей части совпадающие с теми, что были получены в исследованиях аспирата КМ [18, 19]. Причиной этого может являться высокая генетическая гетерогенность ММ между пациентами и в каждом отдельном случае [20]. Не стоит исключать и возможность того, что изменение числа копий может являться краеугольным камнем прогнозирования на генетической основе [21]. Полноэкзомное секвенирование вкДНК при ММ в исследовании Manier S, et al. (2018) дало информацию о генетических профилях и показало их высокую схожесть с аспиратами КМ, но ограничивалось применением у <25% пациентов с данным заболеванием (при циркулирующей опухолевой ДНК ⩾10% от общей вкДНК) [22]. Следовательно, существует необходимость альтернативных стратегий для всесторонней неинвазивной генетической характеристики ММ.

В работе Ravi G, et al. (2021) указали, что средний возраст пациентов с ММ на момент постановки диагноза составляет 66-70 лет [23]. Nandakumar B, et al. (2019) проводили исследование по оценке выживаемости пациентов с диагнозом ММ, в котором приняли участие 3449 человек с вышеуказанным диагнозом, поставленным в период 2004-2017 гг. Средний возраст пациентов составлял 64 года [24].

Исследование Razavi P, et al. (2019) показало, что подавляющее большинство мутаций вкДНК имеют особенности, соответствующие клональному гематопоэзу [25], что подчеркивает важность секвенирования вкДНК при отсутствии опухолевых клеток или ДНК зародышевой линии, например, Т-клеток.

Одной из альтернативных стратегий для неинвазивной генетической характеристики ММ может быть применение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) [26], количество которых в ПК является прогностически значимым у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения, бессимптомной и активной ММ [27, 28]. ЦОК обеспечивают прямую оценку ДНК опухоли и, несмотря на минимальную доступность материала из-за низкой чистоты сортировки с помощью иммуномагнитных шариков CD138, продемонстрировали высокую согласованность между генетическими изменениями в образцах циркулирующей опухолевой ДНК, ЦОК и КМ от 4-х пациентов. Однако в исследовании Mishima Y, et al. (2017) при сравнении данных мутационного профиля ЦОК и опухолевых клеток КМ от 8-и пациентов с ММ были получены противоречивые результаты [29]. Наконец, в сравнительно недавней работе Garces JJ, et al. (2020) было определено, что примерно 2/3 всех вариантов и большинство ММ-рекуррентных мутаций являются общими для опухолевых клеток КМ и ЦОК. Интересно, что некоторые из них были клональными в одном образце, но субклональными в другом, что предполагает транспортировку опухолевых клеток из отдаленных участков КМ (или ЭМ), которые могут не нести эти мутации или иметь их на субклональных уровнях [30].

Поиск новых биомаркеров ММ остается актуальной проблемой, поэтому необходимо провести исследование различного биоматериала, доступ к которому выполняется наименее инвазивным и травматичным способом. Кроме того, по опыту, выделение ЦОК, изучение которых вызывает огромный интерес, возможно на градиенте плотности 1,077 г/см^3 в слое с МНК. Вероятно, аспираты КМ продолжат оставаться золотым стандартом для генетической характеристики пациентов с ММ. Однако, если неинвазивный скрининг станет возможным, широко применимым и даст прогностически значимую информацию, его можно будет рассматривать как дополнительный подход к стратификации больных, позволяющий хотя бы частично избежать аспирации КМ в течение клинического курса у некоторых пациентов.

Заключение

Идентификация биомаркеров при ММ чрезвычайно важна для снижения затрат на терапию и для повышения чувствительности молекулярного мониторинга, позволяющего на ранней стадии идентифицировать группы риска с точки зрения неэффективности лечения или плохого прогноза. Отсутствие доступа к нужным биообразцам — серьезная проблема. Совершенствование механизмов, обеспечивающих надлежащий и эффективный доступ исследователей при сохранении целостности клинических архивов и соблюдение требований, установленных потребностями клиницистов, имеет решающее значение. Благодаря накопленному опыту проведения работ, а также стандартизации отчетности, Биобанк ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России служит ценным ресурсом для обеспечения исследований в области разработки новых предиктивных молекулярных маркеров.

Результатом проделанной работы служит коллекция из 175 образцов сыворотки крови, плазмы, фракции мононуклеарных клеток периферической крови больных ММ. Проведена паспортизация образцов с указанием дополнительной информации о месте проживания, национальности, диагнозе и стадии заболевания, а также сопутствующей патологии. Данные биообразцы послужат материалом для дальнейших фундаментальных исследований.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность за активное содействие в работе инженерам отдела эксплуатации медицинского оборудования ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

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

Литература/References

1. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet. 2021;397(10272):410-27. doi:10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
2. Kumar S, Rajkumar V, Kyle R, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.
3. Went M, Sud A, Försti A, et al. Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma. Nat Commun. 2018;9(1):1-10. doi:10.1038/s41467-018-08107-8.
4. Menetski JP, Hoffmann SC, Cush SS, et al. The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium: Past Accomplishments and New Strategic Direction. Clin Pharmacol Ther.2019;105:829-43. doi:10.1002/cpt.1362.
5. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. Blood. 133;7:660-75. doi:10.1182/blood-2018-09-825331.
6. Bhutani M, Landgren O, Usmani SZ. Multiple myeloma: is it time for biomarker-driven therapy? American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. 2015;e493-503. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e493.
7. Zhang F, Guo R, Cui W, et al. Untargeted serum metabolomics and tryptophan metabolism profiling in type 2 diabetic patients with diabetic glomerulopathy. Ren Fail. 2021;43(1):980-92. doi:10.1080/0886022X.2021.1937219.
8. Salvatore M, Beesley LJ, Fritsche LG, et al. Phenotype risk scores (PheRS) for pancreatic cancer using time-stamped electronic health record data: Discovery and validation in two large biobanks. J Biomed Inform. 2021;113:103652. doi:10.1016/j.jbi.2020.103652.
9. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р. А., Косякова О. В., Вашукова Е. С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
10. Grivtsova LYu, Popovkina OE, Dukhova NN, et al. Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2733. (In Russ.) Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н. и др. Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапиина основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2733. doi:10.15829/1728-8800-2020-2733.
11. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драпкина О. М. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
12. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand J Clin Lab Invest. 1968;21(97):1-9.
13. Zuderman NE, Ushakova ND, Lysenko NB, et al. Experience with the use of selective plasma exchange in patients with newly detected secreting multiple myeloma. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;2:98-104. (In Russ.) Зудерман Н. Е., Ушакова Н. Д., Лысенко И. Б. и др. Опыт применения селективного плазмообмена у больных первично выявленной секретирующей множественной миеломой. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2019;2:98-104. doi:10.21320/1818-474X-2019-2-98-104.
14. Rajkumar S, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27:1738-44. doi:10.1038/leu.2013.86.
15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33;26:2863. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
16. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. Nat Commun. 2017;8:268. doi:10.1038/s41467-017-00296-y.
17. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer. 2017;17:223-38. doi:10.1038/nrc.2017.7.
18. Kis O, Kaedbey R, Chow S, et al. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. Nat Commun. 2017;8;15086. doi:10.1038/ncomms15086.
19. Mithraprabhu S, Khong T, Ramachandran M, et al. Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma. Leukemia. 2017;31:1695-705. doi:10.1038/leu.2016.366.
20. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun. 2014;5:2997. doi:10.1038/ncomms3997.
21. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. Blood. 2018;132:587-97. doi:10.1182/blood-2018-03-840132.
22. Manier S, Park J, Capelletti M, et al. Whole-exome sequencing of cell-free DNA and circulating tumor cells in multiple myeloma. Nat Commun. 2018;9:1691. doi:10.1038/s41467-018-04001-5.
23. Ravi G, Gonsalves WL. Current Diagnosis, Risk Stratification and Treatment Paradigms in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Cancer Treat Res Commun. 2021:100444. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100444.
24. Nandakumar B, Binder M, Dispenzieri A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including

high-risk patients. J Clin Oncol. 2019.37.8039. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8039.
25. Razavi P, Li BT, Brown DN, et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. Nat Med. 2019;25:1928-37. doi:10.1038/s41591-019-0652-7.
26. Garcés JJ, Simicek M, Vicari M, et al. Transcriptional profiling of circulating tumor cells in multiple myeloma: a new model to understand disease dissemination. Leukemia. 2020;34:589-603. doi:10.1038/s41375-019-0588-4.
27. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013;27:680-85. doi:10.1038/leu.2012.237.
28. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Gupta V, et al. Quantification of clonal circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: implications for redefining high-risk myeloma. Leukemia. 2014;28:2060-5. doi:10.1038/leu.2014.98.
29. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, et al. Next generation flow for minimally-invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). Blood Cancer J. 2018;8:117. doi:10.1038/s41408-018-0153-9.
30. Garcés JJ, Bretones G, Burgos L, et al. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma. Leukemia. 2020;34:3007-18. doi:10.1038/s41375-020-0883-0.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3107.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3107
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками

Пачулия О.В.[1], Илларионов Р.А.[1,2,3], Вашукова Е.С.[1], Юркина Н.О.[1], Бутенко М.Г.[1], Постникова Т.Б.[1,4], Беспалова О.Н.[1], Глотов А.С.[1,3,5]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта". Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет). Санкт-Петербург; [3]ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет". Санкт-Петербург; [4]СПБ ГБУЗ "Родильный дом № 10". Санкт-Петербург; [5]Сургутский государственный университет. Сургут, Россия

Основным условием обеспечения эффективного сбора образцов для создания биоресурсной коллекции является менеджмент качества, который подразумевает тщательное планирование, прогнозирование ошибок на всех этапах. Управление рисками потери образцов и данных обеспечивается четкой логистикой, продуманными алгоритмами и стандартизацией процессов. Особенности логистических процессов создания коллекции биообразцов от наиболее сложной группы участников исследования — беременных женщин, изложены в настоящей статье.

Ключевые слова: менеджмент качества, биобанкинг, беременность, преждевременные роды.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033.

Поступила 30/10-2021
Рецензия получена 24/11-2021
Принята к публикации 28/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Пачулия О.В., Илларионов Р.А., Вашукова Е.С., Юркина Н.О., Бутенко М.Г., Постникова Т.Б., Беспалова О.Н., Глотов А.С. Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3107. doi:10.15829/1728-8800-2021-3107

Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management

Pachulia O.V.[1], Illarionov R.A.[1,2,3], Vashukova E.S.[1], Yurkina N.O.[1], Butenko M.G.[1], Postnikova T.B.[1,4], Bespalova O.N.[1], Glotov A.S.[1,3,5]

[1]D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. St. Petersburg; [2]Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University). St. Petersburg; [3]Saint Petersburg State University. St. Petersburg; [4]Maternity hospital № 10. St. Petersburg; [5]Surgut State University. Surgut, Russia

The main condition for ensuring effective sampling for creating a bioresource collection is quality management, which implies careful planning and predicting errors at all stages. Risk management of samples and data loss is ensured by correct logistics, circumspect algorithms and standardization of processes. Features of the logistic processes for creating biosample collection from the pregnant women are described in this article.

Keywords: quality management, biobanking, pregnancy, preterm birth.

Relationships and Activities. The research was supported by the Russian Science Foundation grant № 19-75-20033.

Pachulia O.V. ORCID: 0000-0003-4116-0222, Illarionov R.A.* ORCID: 0000-0003-2711-748X, Vashukova E.S. ORCID: 0000-0002-6996-8891, Yurkina N.O. ORCID: 0000-0002-5515-5363, Butenko M.G. ORCID: 0000-0002-1404-371X, Postnikova T.B. ORCID: 0000-0002-8227-2629, Bespalova O.N. ORCID: 0000-0002-6542-5953, Glotov A.S. ORCID: 0000-0002-7465-4504.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: r.a.illarionov@gmail.com
Тел.: +7 (921) 644-48-83

[Пачулия О. В. — врач акушер-гинеколог медико-генетического центра, ORCID: 0000-0003-4116-0222, Илларионов Р. А.* — инженер-исследователь биобанка "Генофонд", специалист РЦ "Центр Биобанк", аспирант кафедры ТМС, ORCID: 0000-0003-2711-748X, Вашукова Е. С. — к.б.н., н.с. лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-6996-8891, Юркина Н. О. — лаборант лаборатории Геномики с группой биоресурсной коллекции отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-5515-5363, Бутенко М. Г. — клинический ординатор отдела акушерства и перинатологии, ORCID: 0000-0002-1404-371X, Постникова Т. Б. — м.н.с. отдела акушерства и перинатологии, врач акушер-гинеколог Женской консультации, ORCID: 0000-0002-8227-2629, Беспалова О. Н. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6542-5953, Глотов А. С. — д.б.н., руководитель отдела геномный медицины, зав. лабораторией биобанкинга и геномной медицины, ORCID: 0000-0002-7465-4504].

*Corresponding author:
r.a.illarionov@gmail.com

Received: 30/10-2021
Revision Received: 24/11-2021
Accepted: 28/11-2021

For citation: Pachulia O.V., Illarionov R.A., Vashukova E.S., Yurkina N.O., Butenko M.G., Postnikova T.B., Bespalova O.N., Glotov A.S. Quality management of biosampling and data collection from women at different stages of pregnancy for the search for early biomarkers of preterm birth: predicting errors and risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3107. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3107

СОП — стандартная операционная процедура, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, миРНК — микроРНК (микрорибонуклеиновая кислота), COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (новая короновирусная инфекция 2019 года).

Введение

Получение биологических образцов от беременных женщин на разных сроках гестации для создания научной биоресурсной коллекции — крайне трудоемкий процесс, который на всех этапах может сопровождаться ошибками, потерей данных, отказом участников от исследования.

Наиболее важным первоначальным этапом, обеспечивающим на 70% эффективное взаимодействие с участниками в дальнейшем, является этап рекрутинга в исследование [1]. Именно от верности предоставленной информации на данном этапе о форме участия, возможных преимуществах, недостатках исследования, понимания и установления контакта и доверительных отношений с врачом-исследователем зависит дальнейшая вовлеченность участницы в научное исследование. Недоработки на данном этапе ведут к отказам от участия в исследовании, недовольствам со стороны пациентов. В долгосрочной перспективе негативный опыт такого взаимодействия может служить поводом для отказа от участия в других исследовательских проектах.

Полноценность и достоверность предоставляемой информации, а также понимание прав и обязанностей всеми сторонами исследовательского проекта, как участниками исследования, так и исследователями, обеспечивается правильной разработкой дизайна исследования на этапе его планирования, проработкой критериев включения и исключения в исследование, четким определением выполняемых в рамках проекта лабораторных исследований, формой и сроками предоставления полученных клинически значимых результатов тестирования. Несоблюдение критериев влечет за собой потерю ресурсов и выбытие участников из исследования.

Следующим сложным этапом, определяющим ~60-75% ошибок, является преаналитический этап, который включает действия от момента направления пациента на исследование до получения образца лабораторией [2]. Правильность оформления документации, электронных баз, внесение данных, отражающих полную клиническую картину состояния пациентки, корректность заполнения направления на лабораторное исследование, выполняемое в рамках научного проекта, обуславливает полноту данных, ассоциированных с образцами и возможность их использования для различных исследовательских целей. Важное значение имеет и корректно выполненный этап взятия биологических образцов с соблюдением стандартов забора материала, условий хранения и транспортировки. Невыполнение стандартов забора материала ведет к порче и потере образцов, а некорректно заполненная документация является серьезным фактором потери ассоциированных с образцами данных или, что наиболее значимо, к недостоверности получаемых данных. Таким образом, чтобы свести риски к минимуму, менеджмент качества должен быть обеспечен четкой логистикой процессов, алгоритмами и стандартизацией всех этапов посредством разработанных стандартных операционных процедур (СОП) и проведением обучения всех исполнителей проекта.

Менеджмент качества

Современный уровень реализации научных исследований требует создания биоресурсных коллекций, собранных по стандартам биобанкирования [3]. Основным интегральным критерием биобанковских образцов является “высокое качество”. Данное понятие включает не только качество получения, лабораторной обработки и соблюдения оптимальных условий хранения биологического материала, но и, что важно, стандартизованного получения данных, ассоциированных с образцами. Менеджмент качества — это скоординированная и взаимосвязанная деятельность, выстроенная таким образом, чтобы обеспечить надежный сбор высококачественных образцов с минимальным процентом ошибок и потерь.

Пример одного из алгоритмов (схемы движения образцов), разработанных для контроля качества и оптимизации логистических решений в нашем проекте по созданию коллекции биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов, представлен на рисунке 1. Данный алгоритм определяет действия каждого из участников исследовательской группы, медицинского персонала, лиц, ответственных за каждый из этапов исследовательского процесса, включающих подготовку, забор, хранение, транспортировку биообразцов, с указанием номеров СОП, содержащих пошаговую инструкцию действий на каждом этапе, информацию об ответственных лицах.



Рис. 1 Алгоритм сбора биообразцов от беременных на разных сроках гестации (проект “Поиск ранних биомаркеров преждевременных родов”).
Примечание: СОП — стандартная операционная процедура.

Особенности менеджмента качества преаналитического этапа настоящего исследования, начиная от рекрутинга пациентов и до передачи биообразцов в лабораторию, представлены в таблице 1.

Этап “рекрутинг участников”

Логистика этапа. Привлечение пациентов в исследование начинается с беседы и информирования Потенциальному участнику предоставляется максимально подробная информация о целях и задачах проекта, всех рисках и пользе от участия в проекте, разъясняются все права и обязанности участника исследования и исследователей, уточняется возможность и форма отказа от участия в исследовании на любом из этапов. Пациентка информируется о специфике проектов биобанкирования образцов: длительное хранение образцов и данных, использование биообразцов в различных исследованиях в дальнейшем, возможная передача биообразцов партнерским организациям.

Сложности этапа. Основной сложностью данного этапа является низкая осведомленность как пациенток, так и медицинского персонала, об особенностях проектов научного биобанкирования.

Возможные ошибки. К возможным ошибкам на данном этапе можно отнести неполноценность предоставления информации, что влечет конфликтные ситуации и отказ от участия в исследовании. Неустановленный доверительный контакт с пациенткой, недостаточно выделенное время на беседу с женщиной и ее родственниками ведет в дальнейшем к недостаточности собранных клинико-анамнестических данных, важных для исследований.

Управление рисками. Для улучшения восприятия предоставляемой информации, помимо устного описания проекта, необходимо предоставление возможности ознакомиться с подготовленными печатными, иллюстративными материалами (информационные листы, флаеры, буклеты). Также необходимо обучение персонала, участвующего в привлечении пациентов в исследование, моделям эффективной коммуникации.

Менеджмент качества на этапе “рекрутинг участников”. Основной особенностью настоящего проекта является включение в исследование беременных женщин [4]. Помимо предоставле-

Таблица 1

Обеспечение менеджмента качества сбора биообразцов
и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации
для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов

Процесс	Менеджмент качества	Аудитор
Разработка первичной документации проекта	Соответствие с ФЗ “О персональных данных” от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон “О биомедицинских клеточных продуктах” от 23.062016г № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 “Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика”	Руководитель проекта, юрист организации
Разработка СОП	Разработка СОП в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53079.4-2008. “Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований” и РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 “Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности”	Руководитель проекта
	Применение в СОП унифицированной терминологии в соответствии с созданным глоссарием биобанков (https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2710)	
Привлечение участников в исследование	Информационные листы с подробным описанием цели проекта, поставленных задач	Куратор исследования
Обеспечение безопасности участия в исследовании	Локальный этический комитет	Председатель локального этического комитета
	Соблюдение норм СанПиН 2.1.3678-2020 (ранее СанПиН 2.1.3.2630-10)	Эпидемиолог, главная медицинская сестра
Заполнение документации/ электронной базы	Регулярный контроль правильности и полноты оформления документации	Куратор исследования
Забор биологических образцов	Применение СОП	Старшая медицинская сестра
	Обучение персонала, тренинги	Куратор исследования
Хранение биологических образцов	Применение СОП с указанием места хранения (расположения холодильной камеры), условий, времени и температуры хранения	Старшая медицинская сестра
	Аудит соблюдения требований, контроль документов, фиксирующих время поступления и передачу образцов	Куратор исследования
Транспортировка биологических образцов	Обеспечение курьера исправными транспортными контейнерами, поддерживающими оптимальную температуру при транспортировке	Куратор исследования
	Контроль документов, фиксирующих время передачи образцов и поступления в лабораторию	Ответственный сотрудник лаборатории
	Первичная оценка качества доставленных образцов и документов, фиксация температуры в контейнере при доставке, расположения пробирки, наличия маркировки, “дефектов” в т.ч. наличия гемолиза, образования сгустка и др.	

Примечание: СОП — стандартная операционная процедура.

ния основной информации по проекту, беседа с беременной пациенткой в обязательном порядке включает разъяснения о рисках и пользе от участия в проекте не только относительно матери, но и ее плода/плодов. Беременной сообщается о проведении исследования в соответствии с установленными этическими нормами, и безопасность исследования была оценена локальным этическим комитетом при ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” (протокол № 97 от 27.06.2019). Пациентке выдается информационный лист с полным описанием проекта для возможности дополнительного изучения и лучшего восприятия предоставляемой информации с указанием контактов куратора исследования для уточнения любой информации при возникновении вопросов.

Всего были приглашены к участию в исследовании 334 беременные, из которых отказались от участия в проекте 17 (5,1%) человек, причины отказа представлены на рисунке 2.

Наибольшая частота отказов (29,4%) была связана с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019) и нежеланием пациенток дополнительно посещать медицинские учреждения во избежание контактов с потенциальными больными. Также частыми причинами отказа служили опасения относительно безопасности самого исследования для беременной и плодов и безопасности хранения клинических и персональных данных (11,8% по каждой из причин). Основная обеспокоенность пациенток касалась возможности анемизации (снижения уровня гемоглобина) при заборе большого объема крови, распространения личной информации.

С целью минимизации отказов, были предприняты следующие решения: организация за-

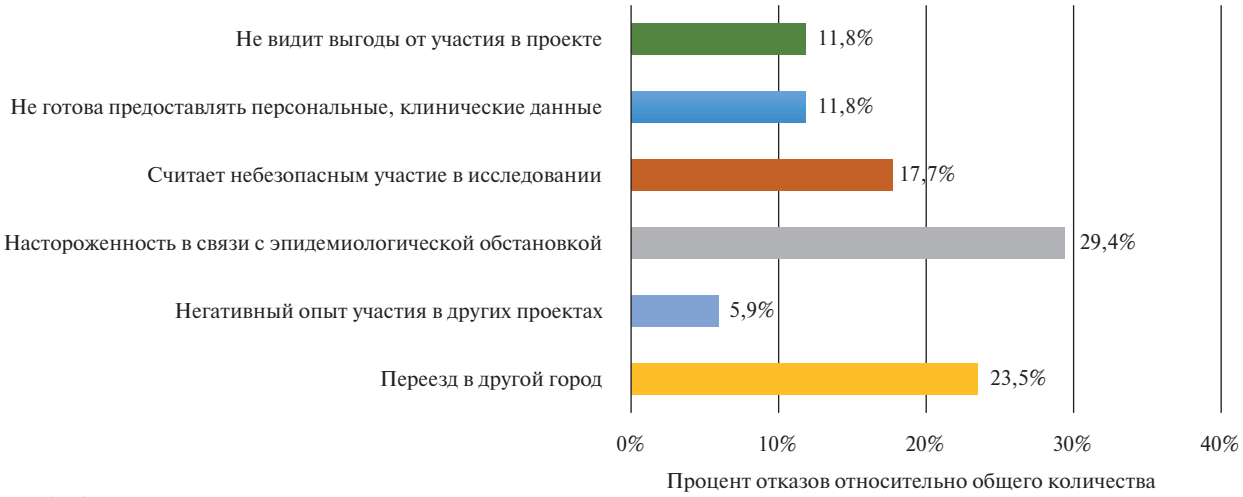


Рис. 2 Структура отказа от участия в исследовании.



Рис. 3 Дефекты оформления медицинской документации.

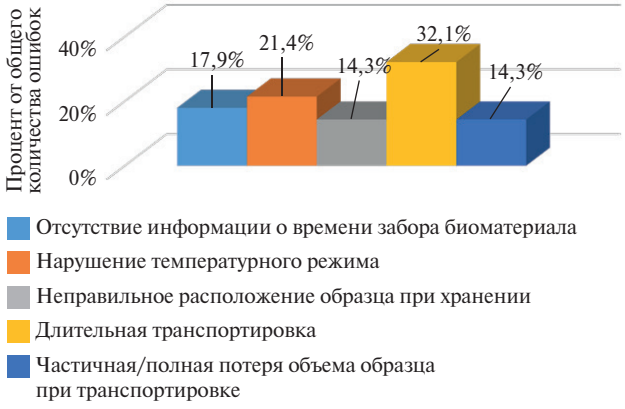


Рис. 5 Ошибки на этапе хранения и транспортировки образцов биоматериала.

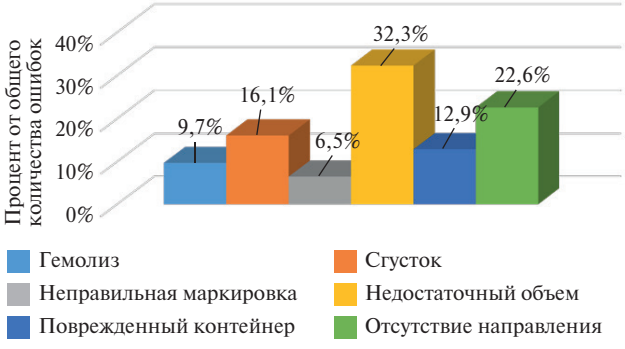


Рис. 4 Ошибки на этапе забора биоматериала.

бора биообразцов в дни обязательных посещений пациенткой врача акушера-гинеколога, при необходимости, на базе партнерских учреждений (минимизация потенциально опасных контактов), в информационный лист внесена информация об этическом Комитете, оценившем безопасность исследования (номер протокола, дата заседания), отражена информация о количестве пробирок и объеме забираемой крови (27 мл), что не ведет к нежелательными последствиям, внесена информация о деперсонализации (кодировании) биообразцов при хранении, применении всех мер по защите персональных данных, что позволило минимизировать частоту отказов пациенток от участия в исследовании по данным причинам. Основной причиной отказа в дальнейшем служили независимые (немодифицируемые) причины, такие как необходимость переезда в другой город по семейным обстоятельствам (23,5%).

Этап “оформление документации”

Логистика этапа. Оформление документации, включает в себя, в первую очередь, подписание *добровольного информированного согласия*, составленного в соответствии с этическими принципами клинических исследований [5-8], а также карта участника исследования, в которую вносится основная информация: общие данные и текущий статус пациентки. Бумажный носитель дублирует электронную информацию и служит дополнительным фактором защиты от ее утраты.

Заполнение *электронной базы данных* включает максимально подробное внесение клинико-анамнестические данных, акушерско-гинекологическо-

го анамнеза, данных о гинекологических заболеваниях, экстрагенитальной патологии, о течении беременности, наличии гестационных осложнений и др. **Данные** передаются участникам группы, отвечающим за лабораторную часть исследования, для формирования электронного каталога с указанием типа образцов, количества аликвот и клинических данных, ассоциированных с образцами.

Сложности этапа. Проекты биобанкирования меняют парадигму сбора информации, ассоциированной с образцами. Планирование не только текущих исследований, но и возможность использования биообразцов для будущих исследований, предполагает сбор широкого спектра данных, поскольку невозможно предугадать, каким будет научный интерес, какие данные могут потребоваться исследователям в будущем. Следующей сложностью является "несовершенство" нормативно-правовой базы, регулирующей взаимодействие всех участников исследования [9]. Сложность в разработке информированных согласий, состоит в том, что, с одной стороны, они должны учитывать права пациентов и максимально описывать все этапы исследовательского процесса, а с другой — отражать возможность использования биообразцов коллекции в последующих научных проектах, предполагающих другие цели и методы исследования.

Возможные ошибки. К возможным ошибкам на данном этапе можно отнести некорректное или неполное оформление документации, что влечет за собой невозможность использования образцов в условиях, к примеру, отсутствия добровольного информированного согласия или некорректно указанных в нем данных. Недобросовестный сбор клинико-анамнестических данных, ассоциированных с образцами, ведет к ошибкам на этапе лабораторных исследований, некорректному анализу и полученным выводам.

Управление рисками. Для корректного взаимодействия участников исследовательского проекта необходима разработка информированных добровольных согласий при участии специалистов в области права, согласно с нормативно-правовыми актами РФ, и их одобрение локальным этическим Комитетом. На этапе инициации проектов необходимо обучение персонала оформлению документов, внесению данных, далее необходимо обеспечивать регулярный внутренний аудит правильности ведения документации, разбор ошибок и недочетов.

Менеджмент качества на этапе "оформление документации". Согласно требованиям к проведению научных исследований, для проекта были разработаны информированное согласие участника исследования, карта клинических данных, информационное письмо и информационный лист для участника исследования в соответствии нормативно-правовыми актами (Федеральный закон "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ, Федеральный закон "О биомедицинских клеточных продуктах" от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ) и ГОСТ Р ИСО 14155-2014 "Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика". Всего в ходе исследования было оформлено 317 пакетов документов, из которых в 11,7% (37) при внутреннем аудите были выявлены дефекты ведения и предоставления медицинской документации (рисунок 3).

С целью устранения выявленных дефектов, предприняты следующие меры: исследователям возращены некорректно заполненные информированные согласия (пункты были дополнены при последующих встречах с пациенткой), проведен запрос документации, оформляемой пациенткам при поступлении в медицинское учреждение (дополнены общие данные о пациентках), запрошены у врачей-исследователей клинические данные, результаты лабораторного и инструментального исследований, что позволило снизить число ошибок до 1,6% (5).

Этап "взятие биообразцов"

Логистика этапа. На данном этапе проводится забор биологических образцов, заявленных в исследовательском проекте, в соответствии с требованиями, определяющими взятие необходимого объема материала в предусмотренные комплекты пробирок и контейнеров, в определенные часы суток, с учетом времени приема пищи, принимаемых препаратов и других критериев.

Сложность этапа. Сложность данного этапа заключена в специфике исследовательского проекта, предполагающей участие беременных и забор биологического материала не только при беременности, но и в родах. Этот этап предполагает сложные логистические решения, т.к. роды у участниц исследования могут происходить как в дневное, так и в ночное время, не только в нашем институте, но и учреждениях родовспоможения города.

Возможные ошибки. На этапе забора материала при беременности основными, наиболее встречающимися ошибками являются некорректная подготовка пациентки к сдаче биологического материала: не даны рекомендации относительно питания, времени суток сдачи материала, не сообщены принципы корректной сдачи анализов мочи. К другим частым ошибкам относятся взятие биоматериала в недостаточном объеме, в другие пробирки или заполнение недостаточного числа пробирок.

Управление рисками. Снижение вероятности неправильной подготовки пациенток к исследованию обеспечивается подкреплением словесных рекомендаций выдачей информационных брошюр с указанием обо всех необходимых мерах подготовки к исследованию. При непосредственном заборе биологического материала необходимо полное оснащение процедурного кабинета всем необходимым, в т.ч. наборами (комплектами) первичных

расходных материалов. Наборы расходных материалов должны быть удобно укомплектованными и включать не только необходимые количество вакуумных пробирок, но также адаптеры и соответствующие иглы.

Медицинский персонал, проводящий забор биообразцов, должен быть высококвалифицированным, иметь информацию о месте нахождения комплектов расходных материалов, проводить забор биоматериала в соответствии с СОП по забору биообразцов, краткая выдержка из которых (четкая инструкция) должна прилагаться к каждому комплекту (набору) расходных материалов. СОП должны быть разработаны под каждый отдельный проект и содержать пошаговый алгоритм забора биологического материала.

Менеджмент качества на этапе "взятие биообразцов". В ходе сбора коллекции биобразцов у женщин на этапе беременности проводится забор материнской периферической крови в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (фиолетовая крышка) 9 мл — 2 шт., в вакуумные пробирки с активатором свертывания крови (красная крышка) 9 мл — 1 шт., а также мочи в стерильные пластиковые контейнеры (⩾40 мл). У женщин в родах (в III периоде) производится забор участка плацентарной ткани размером не <2×2 см, пуповинной крови в вакуумную пробирку с ЭДТА (фиолетовая крышка) 9 мл — 1 шт. [4]. Забор биологических образцов проводится согласно СОП, разработанным в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 53079.4–2008. "Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа" [8] и РФ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.04.2015г № 297-ст. [10]. Персонал, ответственный за забор биологического материала, предварительно обучен и ознакомлен с СОП. С целью унификации понятий в СОП, примененная терминология соответствует глоссарию биобанков, разработанному сотрудниками отдела геномной медицины ФГБНУ НИИ АГиР им. Д. О. Отта [11].

По состоянию на 01.10.2021г в коллекцию получено 634 образца, из которых 31 образец (4,9%) был получены с ошибками на этапе забора. Основными дефектами забора образцов в данную коллекцию явились отсутствие или некорректно заполненное направление, недостаточный объем полученного биоматериала, неправильная маркировка контейнера или его повреждение (рисунок 4).

С целью устранения ошибок и обеспечения стандартизации при сборе образцов, забор которых сложен технически и может быть осуществлен в партнерских организациях, принято решение вкладывать краткую инструкцию (выдержку из СОП) в каждый набор первичного расходного материала. Для обеспечения корректного забора "специфического" биологического материала, такого как плацента, принято решение текстовое описание пошагового алгоритма в СОП дополнять иллюстративным материалом (картинками с указанием "зоны интереса", размеров забираемого участка и др. подробности), что в условиях стрессовой ситуации и дефицита времени позволяет обеспечить качественный забор необходимого материала. Кроме того, решено проводить регулярные тренинги с медицинским персоналом для отработки навыков забора различных типов биоматериала (забор пуповинной крови, плацентарной ткани и др.).

Этап "хранение и транспортировка"

Логистика этапа. Обеспечение стабильности биологического материала и его возможный метаболизм *in vitro* являются важнейшими параметрами, определяющими возможность дальнейшего использования образцов в исследованиях. Соблюдение условий хранения и транспортировки образцов биоматериала обеспечивает качество получаемых биообразцов, достоверность и качество проводимых исследований.

Сложности этапа. Основной сложностью данного этапа является обеспечение быстрой доставки биоматериала из партнерских организаций. Сложности заключаются и в обеспечении возможности первичного хранения образцов (до передачи в лабораторию для пробоподготовки и постоянного хранения) в необходимых условиях (в холодильниках определенной температуры). Особую сложность представляет отсутствие холодильников для хранения биологического материала на местах сбора образцов (кровь, моча, плацента).

Возможные ошибки. Нарушение условий хранения и транспортировки биологического материала ведет к порче биологических образцов, потере ресурсов, времени, расходных материалов. Нарушение сроков хранения приводит к изменению уровней определяемых биомаркеров в биологических образцах, вследствие деградации нуклеиновых кислот, белков, что ведет к получению некорректных результатов в дальнейших исследованиях, а также невыполнению обязательств перед участницами исследования по выполнению лабораторных исследований, что обуславливает необходимость повторного забора биообразцов [12].

Управление рисками. Слаженная работа с партнерскими организациями и своевременная доставка образцов обеспечиваются четкой логистикой, тщательной подготовкой до начала исследования. На данном этапе принципиальное значение имеет подготовка специальных контейнеров с консервантами и транспортными средами для времен-

ного хранения биоматериала, а также обеспечение условий транспортировки биологического материала в лабораторию (соблюдение температурного режима, влажности и других важных параметров). При транспортировке важное значение имеет корректность заполнения сопроводительных документов, журналов передачи материала, в которых отражаются время забора, время хранения и их особенности при наличии [13].

Менеджмент качества на этапе "хранение и транспортировка". Уровни изучаемых биомаркеров в биологических образцах могут уже изменяться после 2 ч хранения [12], что обуславливает необходимость быстрой доставки материала в лабораторию для его первичной обработки. В рамках одного учреждения доставка не представляет особых сложностей, но получение биоматериала от партнерских организаций в установленные сроки может быть затрудненно.

Основные ошибки на этапе хранения и транспортировки образцов коллекции представлены на рисунке 5. Наиболее частым дефектом была длительная транспортировка образцов биоматериала (32,1%), что было связано, в первую очередь, с непрогнозируемостью затрачиваемого на дорогу времени (коллапс транспортного движения в часы пик). Другой наиболее частой ошибкой было нарушение температурного режима хранения образцов (21,4%).

Логистическими решениями, предпринятыми для минимизации ошибок на данном этапе, были: заблаговременное информирование о предстоящей сдаче биологического материала, что обеспечивает готовность курьера (транспортные контейнеры с хладагентами, обеспечивающими оптимальный температурный режим), его прибытие к назначенному времени сдачи образцов, регулярное обучение и отработка алгоритма действий персоналом, обеспечивающего забор и транспортировку биообразцов.

Для снижения количества ошибок, все необходимые условия хранения прописываются в СОП, которые учитывают, какой холодильник должен быть использован, какой температурный режим, сколько по времени может храниться различный материал, кто имеет доступ к холодильным установкам.

Для обеспечения стабильности на этапе хранения и транспортировки специфического материала в партнерских организациях врачи-исследователи обеспечиваются контейнерами со специальными транспортными средами, предотвращающими метаболизм и распад тканей.

При доставке биоматериала в лабораторию в обязанность сотрудника, ответственного за прием образцов, входит контроль за соблюдением условий их доставки и передачи, наличием сопроводительной документации, а также первичная оценка качества передаваемого материала.

Научные исследования на базе коллекции

Менеджмент качества на всех этапах сбора биологического материала обеспечивает поступление в коллекцию образцов высокого качества, что позволяет проводить научные исследования с получением достоверных и воспроизводимых результатов [14].

В настоящее время сбор образцов в коллекцию продолжается. По состоянию на 01.10.2021г коллекция состоит из образцов от 317 беременных женщин: от всех женщин был получен биоматериал в I триместре, от 192 — во II триместре, от 113 — в III триместре беременности, от 67 женщин биоматериал был получен при родоразрешении. Продолжается сбор биоматериала и клинических данных от 161 женщины (беременность прогрессирует).

На базе собираемой коллекции инициированы научно-исследовательские проекты, одним из которых является поиск ранних биомаркеров осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам. В первую очередь изучаются циркулирующие микроРНК (миРНК) в материнской крови, которые могут играть важную роль в регуляции прогрессирования беременности и служить неинвазивными биомаркерами для различных осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам. Изучение профилей миРНК в парных образцах плазмы и сыворотки беременных женщин без патологий здоровья или гестационных отклонений в трех временных точках с использованием высокопроизводительной технологии секвенирования показало, что процент считывания миРНК в плазме и сыворотке крови в III триместре беременности снизился на треть по сравнению с I и II триместрами. Обнаружены 2 миРНК в плазме (hsa-miR-7853-5p и hsa-miR-200c-3p) и 10 миРНК в сыворотке (hsa-miR-203a-5p, hsa-miR-495-3p, hsa-miR-4435, hsa-miR-340-5p, hsa-miR-4417, hsa-miR-1266-5p, hsa-miR-4494, hsa-miR-134-3p, hsa-miR-5008-5p и hsa-miR-6756-5p), уровень которых изменяется во время беременности (значение p с поправкой <0,05). Результаты были подтверждены анализом трех микроРНК с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR), $p<0,05$. Настоящее исследование подтверждает, что профиль циркулирующих миРНК в крови во время беременности изменяется. Полученные результаты служат основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов, участвующих в регуляции беременности, и поиска ранних биомаркеров серьезных осложнений беременности, приводящих к преждевременным родам [15].

Заключение

В отечественной литературе не представлено результатов оценки эффективности менеджмен-

та качества сбора коллекций образцов в рамках проектов биобанкирования. Имеющиеся публикации в основном касаются проблематики обеспечения качества образцов, поступающих в лаборатории для проведения клинических исследований [16, 17].

Данные публикации освещают широкий спектр возможных технических ошибок преаналитического этапа, приводящих к получению недостоверных данных. Анализ структуры основных ("стандартных") ошибок показывает, что наиболее часто дефекты касаются невыполнения стандартных требований к забору и хранению биообразцов, нарушения техники при взятии образцов биоматериала, принятия неверных логистических решений при обеспечении их транспортировки. Последствия таких ошибок крайне серьезны, поскольку влекут за собой неправильное установление диагнозов и, как следствие, необоснованное или неверное лечение пациентов [16, 17]. В настоящем исследовании процент "стандартных" ошибок был несколько ниже по сравнению с показателями, представленными в литературе, что, вероятно, связано со стандартизацией методологии сбора биоматериала в биоресурсную коллекцию на всех этапах.

Процесс сбора образцов в рамках проектов биобанков помимо перечисленных "стандартных" ошибок характеризуется специфическими организационными, методическими, этическими проблемами и связанными с ними дефектами, относящимся, в первую очередь, к получению и хранению данных, ассоциированных с образцами. Опубликованные к настоящему времени результаты зарубежных исследований, касающиеся менеджмента качества преаналитики сбора образцов [18], как и анализ данных данного исследования, подтвердили, что основой преодоления большинства сложностей и ошибок является менеджмент качества на всех этапах сбора образцов. Скоординированная и взаимосвязанная деятельность, постоянный внутренний аудит, верное выстраивание логистических процессов, позволяют получать биоматериал в коллекцию с минимальным процентом ошибок и потерь.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-75-20033.

Литература/References

1. Forsythe LP, Carman KL, Szydlowski V, et al. Patient Engagement in Research: Early Findings from The Patient-Centered Outcomes Research Institute. Health Aff (Millwood). 2019;38(3):359-67. doi:10.1377/hlthaff.2018.05067.
2. Lippi G, Banfi G, Church S, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med. 2015;53(3):357-70. doi:10.1515/cclm-2014-1051.
3. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, Borisova AL, Balanovsky OP, Belyaev VE, Granstrem OK, Grivtsova LY, Efimenko AY, Pokrovskaya MS, Semenenko TA, Sukhorukov VS, Kaprin AD, Drapkina OM. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. Biopreserv Biobank. 2021;19(1):73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
4. Illarionov RA, Kosyakova OV, Vashukova ES, et al. Collection of samples from women at different stages of pregnancy to search for early biomarkers of preterm birth. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2708. (In Russ.) Илларионов Р. А., Косякова О. В., Вашукова Е. С. и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2708. doi:10.15829/1728-8800-2020-2708.
5. Federal Law of the Russian Federation on Personal Data, Russian Federation Collection of Legislation, Jul.27, 2004. (In Russ.) Федеральный закон "О персональных данных" от 27.07.2006 № 152-ФЗ.
6. Federal Law of the Russian Federation on Biomedical Cell Products, Russian Federation Collection of Legislation, Jun.23, 2016. (In Russ.) Федеральный закон "О биомедицинских клеточных продуктах" от 23 июня 2016г № 180-ФЗ.
7. State Standard R ISO 14155-2014 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice (IDT) (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 14155-2014 "Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика".
8. State Standard R ISO 53079.4–2008 Medical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory research. Part 4. Rules for conducting the preanalytical stage. (In Russ.) ГОСТ Р 53079.4–2008. "Технологии медицинские лабораторные. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа".
9. Maleina MN. Legal Status of a Biobank (Bank of Biological Human Materials). Pravo. Zhurnal Vysshey shkoly ekonomiki. 2020;1:98-117. (In Russ.) Малеина М. Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека). Право. Журнал Высшей школы экономики. 2020;1:98-117. doi:10.17323/2072-8166.2020.1.98.117.
10. State Standard R ISO 15189-2015 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. (In Russ.) ГОСТ Р ИСО 15189-2015 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности".
11. Mikhailova AA, Nasykhova YuA, Muravyov AI, et al. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2710. (In Russ.) Михайлова А. А., Насыхова Ю. А., Муравьев А. И. и др. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2710. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710.
12. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2736. (In Russ.) Козлова В. А., Метельская В. А., Покровская М. С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длитель-

ном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2736. doi:10.15829/1728-8800-2020-2736.
13. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). Biopreserv Biobank. 2011;9:57-70. doi:1089/bio.2010.0036.
14. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Klin Lab Diagn. 2019;64(6):380-4. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Сивакова О. В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ "НМИЦ профилактической медицины" Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(6):380-4. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384
15. Vashukova ES, Kozyulina PY, Illarionov RA, et al. High-Throughput Sequencing of Circulating MicroRNAs in Plasma and Serum during Pregnancy Progression. Life. 2021;11:1055. doi:10.3390/life11101055.
16. Ludupova EYu, Rinchinova NV, Dugarova RV. Preanalytical stage of laboratory research: modern optimization approaches. Zdravoohranenie. 2015;12:80-8. (In Russ.) Лудупова Е. Ю., Ринчинова Н. В., Дугарова Р. В. Преаналитический этап лабораторных исследований: современные подходы оптимизации. Здравоохранение. 2015;12:80-8.
17. Brazhnikova OV, Gavelya NV, Maykova ID. Typical errors in the preanalytical phase of laboratory. Pediatrics. Suppl Consilium Medicum. 2017;4:84-90. (In Russ.) Бражникова О. В., Гавеля Н. В., Майкова И. Д. Типичные ошибки на преаналитическом этапе проведения лабораторных исследований. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017;4:84-90.
18. Ellervik C, Vaught J. Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. Clin Chem. 2015;61(7):914-34. doi:10.1373/clinchem.2014.228783.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3105.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3105
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Оптимизация условий хранения РНК в биобанке, а также методов ручного и автоматизированного выделения РНК из цельной крови и лейкоцитарной фракции

Романюк С. А.[1], Попов О. С.[1], Сушенцева Н. Н.[1], Апалько С. В.[1], Полковникова И. А.[1], Щербак С. Г.[1,2]

[1]СПб ГБУЗ "Городская больница № 40". Сестрорецк; [2]Санкт-Петербургский государственный университет. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оптимизация методики выделения и хранения рибонуклеиновой кислоты (РНК) из цельной крови и лейкоцитарной фракции.
Материалы и методы. Сравнение качества выделения проводилось для образцов РНК, полученных из 228 образцов лейкоцитарной фракции и 198 образцов цельной крови. Выделение было проведено из свежих и замороженных образцов с помощью реагента ExtractRNA™ и автоматизированной станции MagNA Pure Compact. Были опробованы различные способы удаления эритроцитов — с помощью центрифугирования и обработки гемолитиками двух производителей, а также способы заморозки материала для последующего выделения РНК — с консервантами и без них.
Результаты. Была проверена 21 комбинация условий. Наиболее качественная РНК выделялась при ручной экстракции с использованием реагента ExtractRNA™ из свежей, очищенной гемолитиком "Амплисенс" лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 94%, медиана RIN=8,4); замороженной в IntactRNA™, очищенной центрифугированием лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 100%, медиана RIN =8); замороженной в ExtractRNA™, очищенной центрифугированием лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 100%, медиана RIN =9,3).
Заключение. Из замороженных фракций крови возможно выделение РНК, не уступающей по качеству выделенной из свежих образцов. Таким образом, проводить выделение РНК сразу после поступления биологического материала не обязательно.
Ключевые слова: рибонуклеиновая кислота, биобанк, фенол-хлороформная экстракция, автоматизированное выделение рибонуклеиновой кислоты, хранение рибонуклеиновой кислоты.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/10-2021
Рецензия получена 16/11-2021
Принята к публикации 22/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Романюк С. А., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Апалько С. В., Полковникова И. А., Щербак С. Г. Оптимизация условий хранения РНК в биобанке, а также методов ручного и автоматизированного выделения РНК из цельной крови и лейкоцитарной фракции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3105. doi:10.15829/1728-8800-2021-3105

Optimization of RNA storage in a biobank, as well as methods for manual and automated isolation of RNA from whole blood and leukocyte fraction

Romanyuk S. A.[1], Popov O. S.[1], Sushentseva N. N.[1], Apalko S. V.[1], Polkovnikova I. A.[1], Shcherbak S. G.[1,2]
[1]City Hospital № 40. Sestroretsk; [2]Saint Petersburg State University. St. Petersburg, Russia

Aim. To optimize the technique for the isolation and storage of ribonucleic acid (RNA) from whole blood and leukocyte fraction.
Materials and methods. Comparison of isolation quality was carried out for RNA samples obtained from 228 leukocyte samples and 198 whole blood samples. Isolation was performed from fresh and frozen samples using ExtractRNA™ reagent and a MagNA Pure Compact automated system. Various methods of removing erythrocytes (centrifugation and treatment with hemolytic agents from two manufacturers) were tested, as well as freezing with and without preservatives for subsequent RNA isolation.
Results. Twenty-one combinations of conditions were tested. The highest quality RNA was isolated by manual extraction using the ExtractRNA™ reagent from a fresh leukocyte fraction, purified by the Amplisens hemolytic agent (successful extraction — 94%, median RIN=8,4); frozen in IntactRNA™, purified by leukocyte fraction centrifugation (successful extraction — 100%, median RIN=8); frozen in ExtractRNA™, purified by leukocyte fraction centrifugation (successful extraction — 100%, median RIN=9,3).
Conclusion. RNA can be isolated from frozen blood fractions, which is not inferior in quality to that isolated from fresh samples. Thus, it is not necessary to isolate RNA immediately after the receipt of biological material.
Keywords: ribonucleic acid, biobank, phenol-chloroform extraction, automated ribonucleic acid isolation, ribonucleic acid storage.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: navicula@yandex.ru
Тел.: +7 (911) 159-83-03

[Романюк С. А. — биолог, ORCID: 0000-0002-4267-5941, Попов О. С. — специалист, ORCID: 0000-0003-1778-0165, Сушенцева Н. Н.* — биолог, ORCID: 0000-0002-5100-5229, Апалько С. В. — к.б.н., биолог, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0002-3853-4185, Полковникова И. А. — биолог, ORCID: 0000-0002-9178-8512, Щербак С. Г. — д.м.н., главный врач, профессор, зав. кафедрой последипломного медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5047-2792].

Romanyuk S. A. ORCID: 0000-0002-4267-5941, Popov O. S. ORCID: 0000-0003-1778-0165, Sushentseva N. N.* ORCID: 0000-0002-5100-5229, Apalko S. V. ORCID: 0000-0002-3853-4185, Polkovnikova I. A. ORCID: 0000-0002-9178-8512, Shcherbak S. G. ORCID: 0000-0001-5047-2792.

*Corresponding author: navicula@yandex.ru

Received: 29/10-2021
Revision Received: 16/11-2021
Accepted: 22/11-2021

For citation: Romanyuk S. A., Popov O. S., Sushentseva N. N., Apalko S. V., Polkovnikova I. A., Shcherbak S. G. Optimization of RNA storage in a biobank, as well as methods for manual and automated isolation of RNA from whole blood and leukocyte fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3105. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3105

РНК — рибонуклеиновая кислота, RBCLB — Red Blood Cell Lysis Buffer, RIN — RNA Integrity Number (индекс целостности РНК).

Введение

На всех этапах биобанкирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) необходимо учитывать чувствительность этой молекулы к действию нуклеаз и высокую предрасположенность к спонтанной структурной деградации. На качество образцов РНК влияют не только способы выделения, но и методики взятия, транспортировки, обработки и хранения исходного биологического материала, а также условия хранения выделенной РНК.

Выделению РНК из тканей посвящено много исследований и разработаны рекомендации (например, CEN/TS 16826-1:2015), в то время как большинство публикаций на тему выделения РНК из крови являются узконаправленными. В них рассматривают либо процесс экстракции общего пула РНК в рамках конкретного анализа, либо выделение отдельных ее типов: бактериальной или вирусной, а также микроРНК [1-4]. При этом работы, посвященные анализу методик выделения РНК, а в частности, сравнению автоматизированного и ручного выделения, выполнены на малых выборках образцов [2, 5]. В то же время кровь является потенциально ценным источником РНК при условии правильного выбора методик выделения, процессирования и хранения [6].

В последние годы разработаны специализированные системы забора крови в целях сохранения качества биологического материала для выделения РНК, такие как PAXgene™ (QIAGEN), Tempus™ (Invitrogen) и т.д. [7]. В случае использования универсальных пробирок для забора крови, в качестве оптимального антикоагулянта для образцов, предназначенных для последующего выделения нуклеиновых кислот, рекомендуется цитрат натрия [8].

Продолжительность и условия хранения крови и ее фракций между взятием и выделением РНК также оказывают влияние на качество выделенной РНК. РНК быстро деградирует при температуре >0° С, тенденция к распаду наблюдается даже в замороженных образцах цельной крови [9, 10]. При долгосрочном хранении тканей для последующего выделения РНК температура хранения должна быть не более -130° С [11]. Для сохранения качества РНК также рекомендуется минимизировать количество циклов замораживания/оттаивания образцов биологического материала, предназначенного для выделения [12]. Некоторые исследователи рекомендуют альтернативные способы хранения с использованием консервантов [13]. Однако существуют предположения, что ингибиторы рибонуклуаз (РНКаз) и консерванты, такие как RNAlater™ (Invitrogen), могут искажать результаты транскриптомных исследований [8, 14, 15]. Кроме того, образцы цельной крови и изолированных клеток не рекомендуют хранить в RNAlater™ [16].

Данное исследование направлено на оптимизацию методики выделения и хранения РНК из цельной крови и лейкоцитарной фракции, которая может стать основой для разработки стандартизированных протоколов процессирования материала с целью повышения качества предоставляемых биобанком биообразцов. Кроме того, в задачи разрабатываемого протокола ставились минимизация затрат на его реализацию и доступность на территории РФ используемых в нем реактивов, преимущественно российских производителей.

Материал и методы

Используемый биоматериал. 228 образцов лейкоцитарной фракции и 198 образцов цельной крови были получены из коллекции биобанка СПб ГБУЗ “Городская больница № 40” в период 11.2018-03.2020гг. Все документы в рамках научно-исследовательского проекта “Биобанкирование и биомедицинские исследования образцов тканей и жидкостей человека” были одобрены Экспертным советом по этике СПБ ГБУЗ “Городская больница № 40” на заседании № 119 от 09 февраля 2017г. Образцы крови были получены после подписания информированного согласия донорами биоматериала.

Выделение РНК проводилось в рамках 21 комбинации параметров выделения. Пять комбинаций были исключены из последующего анализа по причине недостаточного количества образцов. Сравнение качества выделения проводилось для образцов РНК, полученных из 224 образцов лейкоцитарной фракции и 184 образцов цельной крови в условиях 16 различных комбинаций параметров выделения (таблица 1).

Использование консервантов для хранения образцов перед выделением РНК. Образцы цельной крови в объ-

Таблица 1

Комбинации хранения и выделения РНК

Тип материала	Обработка	Заморозка	Выделение	№†	n	Процент выделения§
Лейкоцитарная фракция	необработанные	свежая	MagNa Pure	1	34	32%
		без криоконсерванта		2	22	14%
			ExtractRNA	3	9	22%
		90% FBS, 10% DMSO	MagNa Pure	4	9	44%
	центрифугирование	свежая		5	102	81%
	гемолитик (амплисенс)			6	10	0%
			ExtractRNA	7	16	94%
		без криоконсерванта	MagNa Pure	8	6	0%
			ExtractRNA	9	16	19%
Цельная Кровь	необработанные	свежая		10	8	0%
	гемолитик (амплисенс)			11	94	81%
	гемолитик (RBCLB)			12	27	85%
	гемолитик (амплисенс)	ExtractRNA	ExtractRNA	13	14	71%
			ExtractRNA c*	14	13	85%
		IntactRNA	ExtractRNA	15	14	57%
			ExtractRNA c*	16	14	57%

Примечание: * — осадок суспендирован, † — номер, присвоенный комбинации хранения и выделения РНК, § — процент от общего количества образцов в комбинации, соответствующий успешно выделенной РНК. DMSO — диметилсульфоксид, FBS — fetal bovine serum (фетальная бычья сыворотка).

еме 700 мкл были обработаны гемолитиком “Амплисенс” (ИнтерЛабСервис) согласно протоколу производителя. Каждый образец цельной крови был подготовлен в 4-х повторах для последующего замораживания разными способами. В 1-м варианте к клеточному осадку был добавлен 1 мл ExtractRNA™ (Евроген) без последующего перемешивания. Во 2-м варианте отмытый осадок был суспендирован в 1 мл ExtractRNA™. В 3-м варианте к осадку был добавлен 1 мл IntactRNA (Евроген) без последующего перемешивания. В 4-м варианте осадок был суспендирован в 1 мл IntactRNA.

В качестве криоконсерванта для образцов лейкоцитарной фракции была использована 90% FBS (fetal bovine serum, фетальная бычья сыворотка) с 10% DMSO (диметилсульфоксид). Также заморозку проводили в IntactRNA™ и ExtractRNA™. Замороженные образцы перед выделением РНК хранились при -80° С.

Выделение РНК. Выделение РНК проводилось из свежих (<6 ч со времени забора) и замороженных образцов цельной крови и лейкоцитарной фракции. Объем цельной крови составил 100 мкл при автоматизированном выделении на станции MagNA Pure Compact (Roche) и 700 мкл при ручной экстракции. Лейкоцитарную фракцию получали из 9 мл цельной крови.

Очистку образцов цельной крови и лейкоцитарной фракции от эритроцитов проводили с помощью гемолитика “Амплисенс” или RBCLB — Red Blood Cell Lysis Buffer (Roche), согласно протоколам производителей, либо центрифугированием лейкоцитарной фракции в течение 5 мин при 4500 g с последующим отбором супернатанта.

Экстракцию с использованием реагента ExtractRNA™ и на станции MagNA Pure Compact проводили согласно протоколам производителей. Объем элюции при автоматическом выделении составлял 100 мкл, при ручном выделении — 50 мкл.

Оценка качества выделенной РНК. Индекс целостности РНК (RIN — RNA Integrity Number) оценивался на станции 4200 TapeStation (Agilent Technologies) с помощью набора RNA ScreenTape (Agilent Technologies). Оценка концентрации образцов проводилась с помощью набора QuantiFluor RNA System (Promega) на приборе Quantus™ Fluorometer (Promega). Чистота образцов РНК оценивалась с помощью отношения поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$) на приборе SPECTROstar Nano (BMG Labtech). Все процедуры оценки качества РНК проводились согласно инструкциям производителей.

Оценка влияния способа заморозки и количества циклов замораживания/оттаивания на качество образцов РНК. 12 образцов выделенной РНК были разделены на две равные аликвоты каждый. К одной аликвоте было добавлено 0,1 объема 3 М ацетата натрия pH 5,4, 3 объема 95% этилового спирта (Росбио) и 2 мкл PelletPaint® (Millipore). Обе аликвоты были заморожены при -150° С, затем все образцы были проведены через 5 циклов замораживания/оттаивания. Переосаждение образцов РНК, замороженных с PelletPaint®, проводилось согласно инструкции производителя. После каждого цикла была проведена оценка качества РНК.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием языка программирования с открытым исходным кодом R, версия 3.6.3. Для проверки соответствия выборок нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка. Статистические различие между комбинациями хранения РНК устанавливалось с помощью точного теста Фишера. Различие между количественными переменными устанавливались при помощи критерия Краскела-Уоллиса, в качестве post-hoc анализа использовался критерий Данна с поправкой Холма-Бонферрони. Для кластеризации данных, согласно результатам выделения РНК (Концентрация РНК (Quantus), нг/мкл, $A_{260/280}$, RIN, успешность выделения) использовался метод k-средних ++ (kmeans++).

Таблица 2

Оценка качества выделения РНК

№*	Процент успешного выделения	Процент неуспешного выделения	Деградация РНК	Медиана RIN	Медиана концентрации РНК	Медиана $A_{260/280}$	Качество выделения (кластеры)
1	32%	35%	32%	3,8	50,3	1,805	плохое
2	14%	55%	32%	NA†	26,6	1,775	плохое
3	22%	44%	33%	5,85	27,9	1,49	плохое
4	44%	44%	11%	5,9	59,4	1,82	плохое
5	81%	5%	14%	7,55	61,65	1,79	хорошее
6	0%	100%	0%	3	21	1,79	плохое
7	94%	6%	0%	8,25	48,3	1,73	хорошее
8	0%	100%	0%	NA†	0,0365	1,585	плохое
9	19%	81%	0%	3,3	73,45	1,405	плохое
10	0%	100%	0%	4,2	4,8	1,72	плохое
11	81%	11%	9%	5,5	51,4	1,78	допустимое
12	85%	15%	0%	6,8	34,8	1,795	допустимое
13	71%	7%	21%	5,35	48,65	1,58	допустимое
14	85%	0%	15%	8,8	62,8	1,39	хорошее
15	57%	21%	21%	5,2	45,25	1,49	допустимое
16	57%	36%	7%	5,6	35,6	1,33	допустимое

Примечание: * — номер, присвоенный комбинации хранения и выделения РНК, † — при отсутствии данных по RIN, успешность выделения РНК оценивалась при помощи электрофореза в агарозном геле.

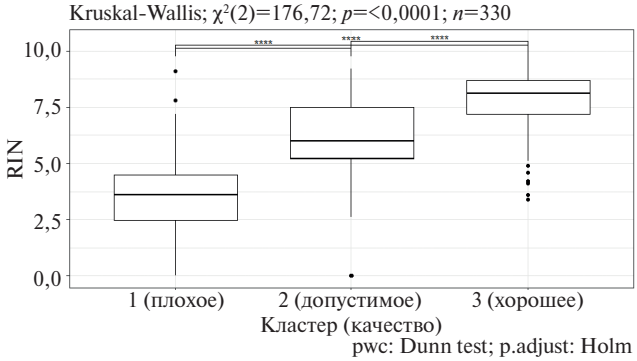


Рис. 1 Диаграмма размаха для RIN (кластеры).
Примечание: над изображением представлены результаты проверки гипотезы при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Результат *post-hoc* анализа представлен символами, где **** — p<0,0001.

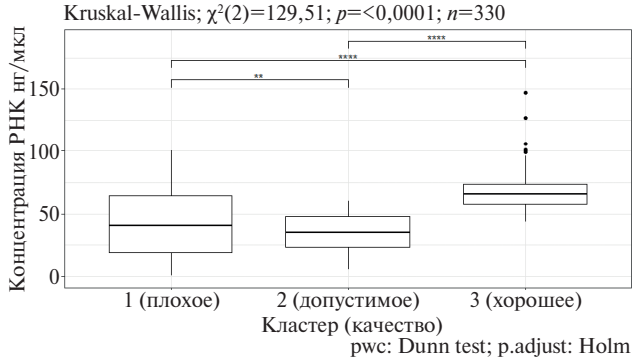


Рис. 2 Диаграмма размаха для концентрации РНК (Quantus), нг/мкл (кластеры).
Примечание: над изображением представлены результаты проверки гипотезы при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Результат *post-hoc* анализа представлен символами, где **** — p<0,0001, ** — p<0,01.

Результаты

Сравнение результатов выделения РНК

В качестве переменных условий выделения РНК в рамках данного исследования были обозначены:

- материал для выделения (цельная кровь или лейкоцитарная фракция);
- процедуры по очистке образцов от эритроцитов (с помощью простого центрифугирования или с использованием гемолитиков двух производителей);
- способ хранение материала для выделения;
- метод выделения.

Среди исключенных комбинаций РНК наилучшего качества (медиана RIN — 9,3; медиана концентрации — 92,95 нг/мкл, медиана чистоты ($A_{260/280}$) — 1,75) была получена при выделении из образцов лейкоцитарной фракции, очищенных от эритроцитов центрифугированием и замороженных в ExtractRNA™ при выделении с помощью набора ExtractRNA™.

Исходя из значений параметров концентрация РНК, чистота ($A_{260/280}$) и RIN, выделенные образцы были разбиты на три кластера, условно обозначенные как “плохое” качество (1), “допустимое” качество (2), “хорошее” качество (3) (таблица 2). Комбинация методов выделения и хранения РНК соотносилась с определенным кластером согласно доле образцов по кластерам, если >50% образцов попадают в первый кластер, то комбинация маркировалась как комбинация с “плохим” качеством, если >50% образцов попадают в третий кластер, то

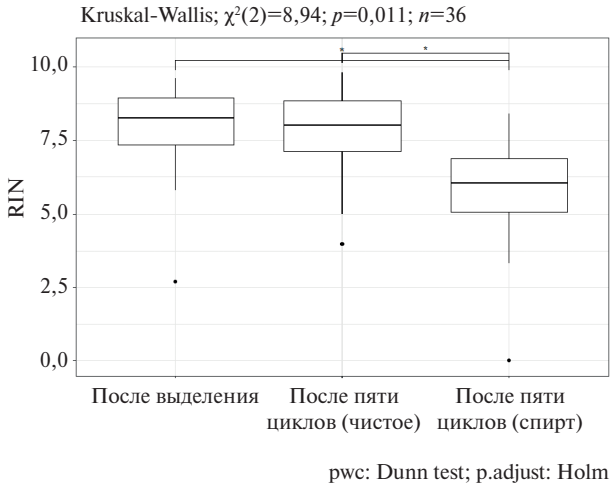


Рис. 3 Влияние повторного замораживания/оттаивания, а также условий хранения (под спиртом или без него) на образцы РНК (RIN).

Примечание: 12 образцов РНК были разделены на две аликвоты и заморожены в чистом виде или со спиртом, ацетатом натрия и PelletPaint®. Над изображением представлены результаты проверки гипотезы при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Результат *post-hoc* анализа представлен символами, где * — p<0,05.

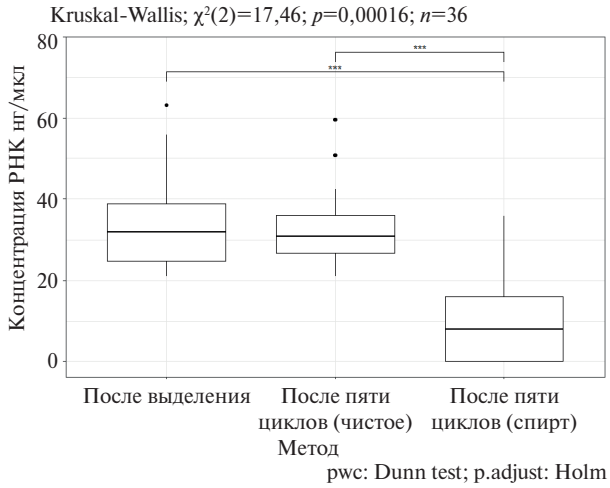


Рис. 4 Влияние повторного замораживания/оттаивания, а также условий хранения (под спиртом или без) на образцы РНК (концентрация).

Примечание: 12 образцов РНК были разделены на две аликвоты и заморожены в чистом виде или со спиртом, ацетатом натрия и PelletPaint®. Над изображением представлены результаты проверки гипотезы при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Результат *post-hoc* анализа представлен символами, где *** — p<0,001.

комбинация маркировалась как “хорошая”, в иных случаях — как комбинация с “допустимым” качеством.

Кластер с “допустимым” и “хорошим” качеством содержит только те образцы, которые в результате были оценены как успешно выделенные. Концентрация РНК и RIN статистически различаются между всеми кластерами. При этом различия статистически значимы и в случае дисперсионного анализа, и в случае попарного сравнения групп (рисунки 1, 2).

Оценка влияния условий хранения очищенной РНК и циклов размораживания/оттаивания, на качество образцов

Повторное переосаждение РНК, замороженной под спиртом, приводит к значительному снижению концентрации образцов (рисунки 3, 4). Средняя разница в снижении концентрации для 12 образцов между замороженной чистой РНК и РНК, замороженной под спиртом, составила 25,8 нг/мкл (псевдомедиана, p=0,00038, согласно критерию Манна-Уитни). При этом у 50% образцов РНК, замороженной под спиртом, в результате 5-кратного оттаивания с последующим переосаждением, концентрация составила <1 нг/мкл. В большинстве образцов РНК, замороженных под спиртом, наблюдалась бóльшая степень деградации после многократного замораживания и оттаивания в сравнении с образцами замороженной чистой РНК (псевдомедиана RIN =1,99, p=0,01).

Обсуждение

В качестве материалов для выделения РНК в рамках настоящего исследования были оценены цельная кровь и лейкоцитарная фракция. Одной из задач было определить, возможно ли выделение качественной РНК из замороженных образцов крови и лейкоцитарной фракции, или же в условиях биобанка рекомендуется проводить выделение сразу при поступлении материала и хранить уже выделенные образцы РНК.

РНК хорошего качества с высоким процентом успешности выделения была получена в результате ручной экстракции с использованием реагента ExtractRNA™ российского производителя Евроген из следующих материалов: свежей, очищенной гемолитиком “Амплисенс” лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 94%, медиана RIN =8,4); замороженной в IntactRNA™, очищенной центрифугированием лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 100%, медиана RIN =8); замороженной в ExtractRNA™, очищенной центрифугированием лейкоцитарной фракции (успешность выделения — 100%, медиана RIN =9,3).

Выделение из свежей цельной крови на станции MagNA Pure Compact было менее эффективным, чем выделение ручным методом из замороженных в IntactRNA™ и ExtractRNA™ образцов цельной крови, предварительно отмытой гемолитиком “Амплисенс” (таблица 2).

Следует отметить, что качественную РНК можно было получить из замороженного материала только при условии использования IntactRNA™ и ExtractRNA™. Это подразумевает дополнительные расходы при необходимости хранения большого количества образцов в биобанке. Некоторые исследования указывают на то, что консервант RNAlater™, аналогом которого является IntactRNA™, может

искажать результаты исследования транскриптома, т.к. не полностью ингибирует биологические процессы в тканях [15]. Однако влияние консервантов на живые клетки еще требует дополнительных исследований.

Значение RIN >8 указывает на высокое качество РНК, оптимальное для последующих исследований [17]. В некоторых исследованиях показано, что качество РНК является достаточным для секвенирования и оценки экспрессии генов при RIN >5 [10, 18]. В рамках настоящего исследования наиболее высокая медиана RIN (9,3) наблюдалось при выделении РНК из образцов свежей лейкоцитарной фракции, очищенной от эритроцитов гемолитиком (Амплисенс), с помощью реагента ExtractRNA™. В семи из восьми комбинаций, вошедших во второй и третий кластер (допустимое и хорошее качество выделения), был использован ручной метод выделения. Несмотря на высокое качество РНК, полученной при выделении ручными методами, в условиях биобанка с большим объемом поступающих образцов в целях улучшения стандартизации и эффективности рабочего процесса автоматизированное выделение может быть предпочтительным [19]. В рамках настоящего исследования один из методов (№ 5) выделения на MagNA Pure Compact (таблица 2) вошёл в кластер “хорошего” качества выделения и показал как достаточно высокое значение индекса целостности (медиана RIN =7,55), так и высокий процент успешности выделения РНК — 81%.

Для исследований экспрессии генов важна не только целостность РНК, но и чистота образцов, при этом оптимальным считается значение $A_{260/280}$ >1,8 [20]. Несмотря на то, что в результате ручного выделения была получена РНК с большей концентрацией, чем при автоматизированном, медиана $A_{260/280}$ образцов, полученных ручным выделением, была ниже, чем при выделении на станции MagNA Pure Compact ($p<0,001$). Это может указывать на загрязнение образцов органическими растворителями [19]. Поскольку при ручном выделении в используемом протоколе отсутствует этап обработки дезоксирибонуклеазой (ДНКазой), в выделенных образцах возможно присутствие ДНК, влияющей на значения концентрации и чистоты. Эта проблема может быть решена с помощью обработки выделенных образцов ДНКазой, однако в этом случае есть риск потерь материала и деградации РНК остаточными РНКазами [21].

Концентрация РНК при выделении из цельной крови и лейкоцитарной фракции обычно ниже, чем при выделении из тканей и культур клеток, что также влияет на значение $A_{260/280}$. При выделении на станции MagNA Pure Compact из цельной крови и лейкоцитарной фракции ожидаемые значения $A_{260/280}$ находятся в диапазоне 1,7-1,9. Также при элюции РНК в воде (как указано в протоколе ExtractRNA™) значение $A_{260/280}$ на 0,3-0,4 единицы ниже, чем при элюции в слабощелочном буфере. Стоит учитывать, что многие спектрофотометры предполагают погрешность точности длины волны в +/-1 нм, что может повлиять на значение $A_{260/280}$ в пределах +/-0,2 единиц.

Существенных различий в чистоте РНК, выделенной на станции MagNA Pure Compact из образцов отмытой свежей цельной крови в зависимости от используемого гемолитика (“Амплисенс” или RBCLB), не наблюдалось ($p=0,29$), при этом оба метода выделения входили в один кластер — “допустимое” качество. Концентрация выделенной РНК при использовании RBCLB была ниже, чем при использовании гемолитика “Амплисенс” ($p=0,001$), в то же время с RIN наблюдается обратный эффект: медиана RIN при использовании RBCLB была выше ($p=0,01$).

Стоит отметить, что 100% успешность выделения РНК наблюдалась при ручном выделении из неочищенной лейкоцитарной фракции, замороженной в ExtractRNA™. Этот вариант был исключен из анализа результатов по причине недостаточного количества образцов. В дальнейшем требуется провести оценку количественных и качественных параметров РНК, выделенной таким методом, на более широкой выборке образцов.

Хранение РНК при -80° С является стандартным режимом, но в некоторых исследованиях указывают на деградацию РНК при -80° С и активность некоторых рибозимов даже при низких температурах [22, 23]. В настоящее время информации по влиянию более низких температур (хранение при ⩽-150° С) на сохранение образцов РНК недостаточно, однако известно, что большинство биохимических реакций прекращаются при температуре <-135,2° С [23, 24]. При хранении РНК требуется учитывать и другие факторы, например, то, что начальная концентрация РНК влияет на ее целостность при длительном хранении. Так, РНК с высокой концентрацией (250 нг/мкл) сохраняет целостность даже при хранении при -80° С [25]. При хранении РНК важно учитывать колебания температур, возникающие при открытии морозильных камер. Влияние флуктуаций уменьшается при использовании морозильных камер с температурой -150° С [26]. Данное исследование является одним из немногих, оценивающих влияние хранения при -150° С на качество образцов РНК. Вовсе избежать флуктуации температуры возможно при использовании автоматизированных криохранилищ.

Заключение

В результате проведенного исследования удалось подтвердить возможность выделения из замороженного материала РНК, не уступающей по качеству выделенной из свежих образцов. Таким

образом, в случае большого потока образцов в биобанке и недостатка временных, инфраструктурных или человеческих ресурсов, проводить выделение РНК сразу после поступления биологического материала не обязательно.

С помощью кластеризации удалось сгруппировать комбинации условий сразу по нескольким исследуемым признакам, в то время как простые статистические методы не позволяют найти статистически достоверных различий даже по одному из признаков. Например, точный критерий Фишера не показывает статистически достоверного различия как между 4 и 13 комбинациями ($p<0,14$), так и между 7 и 13 комбинациями ($p<0,16$). Кластеризация позволила выделить как надежные методы хранения и выделения РНК, так и потенциально надежные, требующие модификаций.

В условиях биобанка, подразумевающих многократное замораживание и размораживание образцов в случае частичной передачи биоматериала исследователям, оптимально хранить РНК без спирта, т.к. при повторном переосаждении образцов, хранившихся под спиртом, наблюдались бóльшие потери материала и его деградация. При хранении РНК под спиртом может быть рекомендовано предварительное разделение образцов на аликвоты. При хранении РНК без спирта значительных потерь качества при множественных размораживаниях не продемонстрировано. Таким образом, хранение растворов РНК в воде или буфере для элюции может сэкономить место в криохранилище из-за отсутствия необходимости разделять образцы на многочисленные аликвоты.

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

Литература/References

1. Bayatti N, Cooper-Knock J, Bury JJ, et al. Comparison of blood RNA extraction methods used for gene expression profiling in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One. 2014;9:87508. doi:10.1371/journal.pone.0087508.
2. Knepp JH, Geahr MA, Forman MS, et al. Comparison of automated and manual nucleic acid extraction methods for detection of enterovirus RNA. J Clin Microbiol. 2003;41:3532-6. doi:10.1128/JCM.41.8.3532-3536.2003.
3. Kresse SH, Namløs HM, Lorenz S, et al. Evaluation of commercial DNA and RNA extraction methods for high-throughput sequencing of FFPE samples. PLoS One. 2018;13. doi:10.1371/journal.pone.0197456.
4. Hammerle-Fickinger A, Riedmaier I, Becker C, et al. Validation of extraction methods for total RNA and miRNA from bovine blood prior to quantitative gene expression analyses. Biotechnol Lett. 2010;32:35-44. doi:10.1007/s10529-009-0130-2.
5. Sung JK, Dix DJ, Thompson KE, et al. Effects of storage, RNA extraction, genechip type, and donor sex on gene expression profiling of human whole blood. Clin Chem. 2007;53:1038-45. doi:10.1373/clinchem.2006.078436.
6. Schwochow D, Serieys LEK, Wayne RK, et al. Efficient recovery of whole blood RNA — a comparison of commercial RNA extraction protocols for high-throughput applications in wildlife species. BMC Biotechnol. 2012;12:33. doi:10.1186/1472-6750-12-33.
7. Häntzsch M, Tolios A, Beutner F, et al. Comparison of whole blood RNA preservation tubes and novel generation RNA extraction kits for analysis of mRNA and miRNA profiles. PLoS One. 2014;9:e113298. doi:10.1371/journal.pone.0113298.
8. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Int J Epidemiol. 2008;37:234-44. doi:10.1093/ije/dym276.
9. Huang LH, Lin PH, Tsai KW, et al. The effects of storage temperature and duration of blood samples on DNA and RNA qualities. PLoS One. 2017;12:e0184692. doi:10.1371/journal.pone.0184692.
10. Shen Y, Li R, Tian F, et al. Impact of RNA integrity and blood sample storage conditions on the gene expression analysis. Onco Targets Ther. 2018;11:3573-81. doi:10.2147/OTT.S158868.
11. Mendy M, Caboux E, Lawlor RT, et al. Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research. IARC Technical Publication, No 44. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017. ISBN: 978-92-832-2463-1.
12. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: Evolution and future directions. J Transl Med. 2019;17. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.
13. Hentze JL, Kringelbach TM, Novotny GW, et al. Optimized Biobanking Procedures for Preservation of RNA in Tissue: Comparison of Snap-Freezing and RNAlater-Fixation Methods. Biopreserv Biobank. 2019;17:562-9. doi:10.1089/bio.2019.0028.
14. Ozkan H, Kerman E. Comparative Evaluation of RNAlater Solution and Snap Frozen Methods for Gene Expression Studies in Different Tissues. Rev Rom Med Lab. 2020;28:287-97. doi:10.2478/rrlm-2020-0024.
15. Passow CN, Kono TJY, Stahl BA, et al. RNAlater and flash freezing storage methods nonrandomly influence observed gene expression in RNAseq experiments. bioRxiv. 2018:379834. doi:10.1101/379834.
16. Chatterjee A., Ahn A., Rodger E. J., Stockwell P. A., Eccles M. R. (2018) A Guide for Designing and Analyzing RNA-Seq Data. In: Raghavachari N., Garcia-Reyero N. (eds) Gene Expression Analysis. Methods in Molecular Biology, Vol 1783:35-80. Humana Press, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4939-7834-2_3.
17. Duale N, Lipkin WI, Briese T, et al. Long-term storage of blood RNA collected in RNA stabilizing Tempus tubes in a large biobank — Evaluation of RNA quality and stability. BMC Res Notes. 2014;7:633. doi:10.1186/1756-0500-7-633.
18. Opitz L, Salinas-Riester G, Grade M, et al. Impact of RNA degradation on gene expression profiling. BMC Med Genomics. 2010;3:36. doi:10.1186/1755-8794-3-36.
19. Gaignaux A, Ashton G, Coppola D, et al. A Biospecimen Proficiency Testing Program for Biobank Accreditation: Four Years of Experience. Biopreserv Biobank. 2016;14:429-39. doi:10.1089/bio.2015.0108.
20. Becker C, Hammerle-Fickinger A, Riedmaier I, et al. mRNA and microRNA quality control for RT-qPCR analysis. Methods. 2010;50:237-43. doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.010.

21. Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): Trends and problems. J Mol Endocrinol. 2002;29:23-39. doi:10.1677/jme.0.0290023.
22. Fabre AL, Colotte M, Luis A, et al. An efficient method for long-term room temperature storage of RNA. Eur J Hum Genet. 2014;22:379-85. doi:10.1038/ejhg.2013.145.
23. Hubel A, Spindler R, Skubitz APN. Storage of human biospecimens: Selection of the optimal storage temperature. Biopreserv Biobank. 2014;12:165-75. doi:10.1089/bio.2013.0084.
24. Mazur P. Cryobiology: The freezing of biological systems. Science. 1970;168:939-49. doi:10.1126/science.168.3934.939.
25. Olivieri EHR, De Andrade Franco L, Pereira RG, et al. Biobanking practice: RNA storage at low concentration affects integrity. Biopreserv Biobank. 2014;12:46-52. doi:10.1089/bio.2013.0056.
26. Shabihkhani M, Lucey GM, Wei B, et al. The procurement, storage, and quality assurance of frozen blood and tissue biospecimens in pathology, biorepository, and biobank settings. Clin Biochem. 2014;47:258-66. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.01.002.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3114.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3114
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Влияние преаналитических переменных на качество внеклеточной ДНК. Биобанкирование материала для выделения внеклеточной ДНК

Кондрацкая В. А., Покровская М. С., Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Лимонова А. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.

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

Поиск ранних маркеров заболеваний, разработка диагностических тест-систем в последнее время все больше расширяется в рамках геномики. В качестве объектов генетических исследований используют геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), внеклеточную ДНК (вкДНК) и ДНК микробиоты, получаемые из разных типов образцов: тканей, крови и ее производных, кала и др. Показано, что вкДНК, которая попадает в кровоток, в частности, в результате апоптоза, некроза, активной секреции опухолей и при метастазировании, имеет большое значение для изучения молекулярных механизмов патологического процесса и применения в клинической практике. Анализ циркулирующих нуклеиновых кислот может использоваться в диагностике для мониторинга реакции на лечение, оценки возникновения лекарственной устойчивости и количественной оценки минимального остаточного заболевания. В обзорной статье отражены сведения о биоматериале — источнике вкДНК, способах выделения вкДНК, хранения и использования для диагностики определенных заболеваний. ВкДНК может присутствовать в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна, синовиальная и цереброспинальная жидкость. Выделяют вкДНК в большинстве случаев из производных крови — сыворотки и плазмы, причем наиболее правильно использовать именно плазму крови для выделения вкДНК. Оптимальным и экономически целесообразным является использование пробирок с этилендиаминтетрауксусной кислотой для взятия крови и получения плазмы с последующим выделением вкДНК. Есть данные, что оптимальным сроком хранения в пробирке с этилендиаминтетрауксусной кислотой от момента забора крови до последующего выделения является 2-часовой интервал. После центрифугирования вкДНК в плазме (или сыворотке) может храниться длительное время при температуре -80° С. Хранение при -20° С нежелательно, поскольку при такой температуре увеличивается ее фрагментация.

Ключевые слова: вкДНК, хранение, биобанкирование, биоматериал, пробоподготовка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/11-2021
Рецензия получена 24/11-2021
Принята к публикации 29/11-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Кондрацкая В. А., Покровская М. С., Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Лимонова А. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Влияние преаналитических переменных на качество внеклеточной ДНК. Биобанкирование материала для выделения внеклеточной ДНК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(8):3114. doi:10.15829/1728-8800-2021-3114

Influence of preanalytical variables on the quality of cell-free DNA. Biobanking of cell-free DNA material

Kondratskaya V. A., Pokrovskaya M. S., Doludin Yu. V., Borisova A. L., Limonova A. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The search for early disease markers and the development of diagnostic systems has recently been expanding within genomics. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA), cell-free DNA (cfDNA) and microbiome DNA obtained from different types of samples (tissues, blood and its derivatives, feces, etc.) are used as objects of genetic research. It has been shown that cfDNA that enters the bloodstream, in particular, as a result of apoptosis, necrosis, active tumor secretion and metastasis, is of great importance for studying molecular mechanisms of the pathological process and application in clinical practice. Circulating nucleic acid analysis can be used to monitor response to treatment, assess drug resistance, and quantify minimal residual disease. The review article reflects the following information about the biomaterial: source of cfDNA, methods of cfDNA isolation, storage and use for the diagnosis of certain diseases. Cell-free DNA can be present in biological fluids such as blood, urine, saliva, synovial and cerebrospinal fluid. In most cases, cfDNA is isolated from blood derivatives (serum and plasma), while it is most correct to use blood plasma for cfDNA isolation. Optimal and economically justifiable is the use of ethylenediaminetetra-acetic acid tubes for taking blood and obtaining plasma with subsequent cfDNA isolation. There is evidence that the optimal shelf life in an ethylenediaminetetra-acetic acid tube from the moment of blood sampling to subsequent isolation is a 2-hour interval. After centrifugation, cfDNA in plasma (or serum) can be stored for a long time

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: vkozlova2905@gmail.com
Тел.: +7 (906) 044-25-02

[Кондрацкая В. А.* — м.н.с. лаборатории "Банк биологического материала", лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-3843-6980, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Долудин Ю. В. — руководитель лаборатории развития биомедицинских технологий, ORCID: 0000-0002-0554-9911, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Лимонова А. С. — лаборант лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, 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].

at a temperature of -80° C. Storage at -20° C is undesirable, since DNA fragmentation increases.
Keywords: cfDNA, storage, biobanking, biomaterial, sample preparation.

Relationships and Activities: none.

Kondratskaya V. A.* ORCID: 0000-0002-3843-6980, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Doludin Yu. V. ORCID: 0000-0002-0554-9911, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
vkozlova2905@gmail.com

Received: 02/11-2021
Revision Received: 24/11-2021
Accepted: 29/11-2021

For citation: Kondratskaya V. A., Pokrovskaya M. S., Doludin Yu. V., Borisova A. L., Limonova A. S., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Influence of preanalytical variables on the quality of cell-free DNA. Biobanking of cell-free DNA material. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3114. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3114

вкДНК — внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота, вкНК — внеклеточные нуклеиновые кислоты, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, цоДНК — циркулирующие опухолевые ДНК, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

Введение

За последнее десятилетие в значительной степени возрос интерес к исследованию внеклеточных нуклеиновых кислот (вкНК), в частности, внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (вкДНК), в качестве потенциальных биомаркеров для прогнозирования течения и отслеживания результатов лечения множества заболеваний. Циркулирующие вкНК связаны со многими физиологическими и патологическими процессами. Изменение профиля вкНК наблюдается при стрессовых условиях, физической активности, системных гипоксически-ишемических нарушениях, при онкологических заболеваниях, в крови беременных женщин (содержатся фрагменты ДНК плода) и др.

Особый интерес в изучении вкНК представляет возможность их использования в новых неинвазивных методах диагностики, таких как жидкостная биопсия. Жидкостная биопсия — это анализ компонентов из биологических жидкостей. В периферической крови такими аналитами могут быть циркулирующие опухолевые клетки, вкДНК, внеклеточная рибонуклеиновая кислота, внеклеточные везикулы, опухолевые тромбоциты, белки или метаболиты [1-3]. Для анализа также можно использовать мочу, асцит, плевральный выпот и спинномозговую жидкость.

Свойства вкДНК и области применения

Впервые вкДНК была изолирована в 1948г [1]; она представляет собой сильно деградированные фрагменты ДНК, выделяемые в биологические жидкости, например, в периферическую кровь. Считается, что вкДНК попадает в кровоток в результате апоптоза или некроза. Обычно вкДНК обнаруживается в виде двухцепочечных фрагментов длиной ~150-200 пар оснований, что соответствует размерам ДНК, ассоциированной с нуклеосомами. Молекулы вкДНК быстро выводятся из кровотока с периодом полураспада ~1 ч или меньше. Выделяемая из нормальных клеток у здоровых людей вкДНК обнаруживается в плазме в низких концентрациях (в среднем ~ от 10 до 15 нг/мл). Ее уровень может повышаться в условиях тканевого стресса, например, воспаления, хирургического вмешательства или повреждения тканей [2]. В 1977г было замечено, что у пациентов с онкологическими заболеваниями уровень вкДНК выше, чем у здоровых людей [3]. Обнаружено, что связанные с онкологическими заболеваниями циркулирующие опухолевые ДНК (цоДНК), как часть общего пула вкДНК, имеют генетические изменения [4]. Доля цоДНК в общей вкДНК у пациентов с онкологическими заболеваниями может сильно варьироваться — от <0,1% до >90%. Анализ вкДНК позволяет оценить молекулярный профиль опухоли без необходимости проведения инвазивной биопсии. Кроме того, при помощи анализа вкДНК молекулярная гетерогенность опухолей может выявляться более эффективно по сравнению с обычной биопсией. Анализ вкДНК дает возможность обнаружить опухоль у пациентов до проявления клинических признаков заболевания [2]. Методы анализа на основе вкДНК могут быть использованы для подбора наиболее эффективной терапии или ее коррекции.

Эффективность высокоточных методов лечения онкологических заболеваний ограничивается возможным появлением резистентности к применяемым препаратам. Как правило, приобретенная устойчивость возникает из-за одного или нескольких субклонов опухоли, обладающих резистентностью к терапии. Обнаружение молекулярных изменений, ведущих к резистентности, эффективнее проводить с помощью анализа вкДНК, т.к. биопсия единичного фрагмента опухоли может не в полной мере отображать ее молекулярную гетерогенность. Выделенная из опухолевых клеток вкДНК может продемонстрировать наличие генетических изменений, приведших к резистентности к определенной терапии [5].

При сравнении биопсии опухолей и тестов вкДНК во время прогрессирования заболевания было показано, что анализ вкДНК в двух третях случаев позволяет выявить изменения, не обнару-

Таблица 1

Различия в концентрации вкДНК между сывороткой и плазмой

Ссылка на статью	Группа пациентов	Концентрация вкДНК	
		Плазма	Сыворотка
[10]	Здоровые	40 копий/мл	8000 копий/мл
[11]	Онкологические заболевания	180±150 пг/мл	970±730 пг/мл
[12]	Трансплантация органов	1195,1 копий/мл	16344,8 копий/мл
[13]	ДНК плода	600 копий/мл	975 копий/мл

живаемые при помощи биопсии [6]. Таким образом, использование только биопсии для диагностики резистентности не дает достаточно точных ответов о росте отдельных резистентных субклонов, в то время как тестирование вкДНК позволяет их обнаружить и назначить более эффективное лечение.

Методы диагностики, основанные на анализе вкДНК, могут быть использованы для выявления случаев рецидива заболевания. Эффективный метод выявления риска послеоперационного рецидива заболевания на основе анализа вкДНК может избавить полностью вылечившихся пациентов от необходимости проходить потенциально токсичную адъювантную химиотерапию [2].

Методы на основе изучения вкДНК могут быть использованы для раннего обнаружения рака с помощью простого анализа крови у здоровых людей, не имеющих симптомов. Для этого необходим высокочувствительный метод, позволяющий обнаруживать малые количества вкДНК или других маркеров, выделяемых в кровь при предраковой патологии или на ранних стадиях онкологических заболеваний. Специфичность скринингового метода должна быть максимально высокой для минимизации ложноположительных результатов. Диагностика с помощью вкДНК осложняется тем, что многие типы рака имеют общие мутации в генах, таких как *KRAS*, *BRAF* или *TP53*, а кроме того, определение локализации рака в конкретном органе после положительного результата жидкостной биопсии может быть затруднено. Необходимо учитывать, что выделение вкДНК в кровоток может наблюдаться при возникновении одной и той же мутации как в доброкачественных, так и в злокачественных опухолях.

Для раннего выявления некоторых онкологических заболеваний также используются методы, позволяющие идентифицировать во вкДНК связанные с опухолью нуклеотидные последовательности вируса Эпштейна-Барра и вируса папилломы человека, а также изменения метилирования ДНК [2].

Биоматериал для выделения вкДНК

ВкДНК может присутствовать в биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна, синовиальная и цереброспинальная жидкости. Выделяют вкДНК в большинстве случаев из производных крови — сыворотки и плазмы. Сыворотка — биоматериал, наиболее часто используемый в клинических лабораториях. В ряде научных исследований сообщается о значительно более высокой концентрации вкДНК в сыворотке, чем в плазме (таблица 1) [7-9]. Однако повышенная концентрация вкДНК в сыворотке связана с лизисом белых кровяных телец в процессе свертывания крови. Следовательно, концентрация специфической вкДНК в сыворотке крови сильно искажается наличием геномной ДНК [7]. Исходя из этого для выделения вкДНК рекомендуется использование только плазмы крови.

Для обеспечения сохранности вкДНК в цельной крови возможно использование различных пробирок для взятия крови. В связи с тем, что наиболее распространенным способом исследования вкДНК является полимеразная цепная реакция (ПЦР), при выборе антикоагулянта необходимо исключить ингибиторы ПЦР, в частности, гепарин [14]. Оптимальным и экономически целесообразным вариантом является использование этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Пробирки с ЭДТА предохраняют вкДНК от контаминации геномной ДНК вплоть до 6 ч хранения [15, 16], что отчасти объясняется инактивирующим действием ЭДТА на дезоксирибонуклеазу. Однако использовать этот тип пробирок для более длительного хранения не рекомендовано из-за лизиса клеток и контаминации геномной ДНК.

Для преодоления недостатков пробирок с ЭДТА были разработаны специальные пробирки, предохраняющих ядерные клетки крови от разрушения [17], такие как CellSave и Streck's Cell-Free DNA. Они предназначены для защиты вкДНК от контаминации геномной ДНК до 14 сут. при комнатной температуре, в связи с чем их можно использовать при транспортировке образцов крови. Использование данных пробирок нецелесообразно при немедленной обработке крови, т.к. в этом случае нет необходимости в стабилизаторах. Стоит отметить, что механическое воздействие во время транспортировки образцов цельной крови способствует лизису клеток и высвобождению геномной ДНК [18].

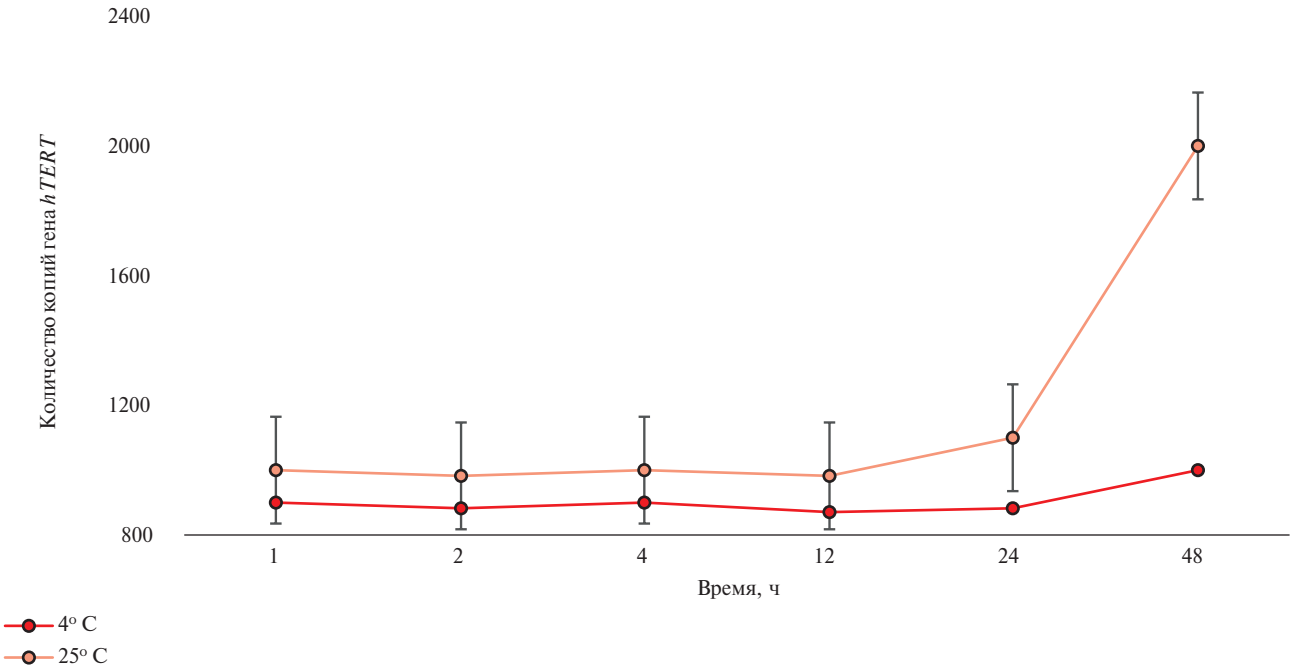


Рис. 1 Количество вкДНК (количество копий гена *hTERT)* в цельной крови в зависимости от различных периодов времени до центрифугирования при температуре 25° С и 4° С [24].

Пробоподготовка. Центрифугирование

Для удаления клеточных компонентов крови и предотвращения попадания в образец геномной ДНК необходимо правильно подобрать условия и параметры центрифугирования. После центрифугирования при отделении плазмы от клеточного осадка важно не задеть пипеткой промежуточный слой, содержащий тромбоциты и лейкоциты.

Для полной очистки плазмы от клеток центрифугирование проводят в два этапа: первое центрифугирование со скоростью от 800 до 1200 g при температуре 4° С в течение 10 мин и второе со скоростью от 14000 до 16000 g в течение 10 мин. Перед вторым этапом центрифугирования необходимо проводить контроль качества плазмы и не использовать образцы со следами гемолиза, с повышенной концентрацией билирубина, а также мутные (с признаками хилеза) [19]. Второе центрифугирование необходимо для более полного удаления клеточных компонентов крови [20], что позволяет уменьшить количество фрагментов ДНК длиной >300 п.н. [21]. Концентрации вкДНК после двойного центрифугирования сходны с концентрациями, определяемыми после однократного центрифугирования с последующим фильтрованием через 0,2 мкм фильтр (по протоколу фильтрование через поры диаметром 0,2 мкм обеспечивает получение бесклеточной плазмы) [22]. В третьем центрифугировании нет необходимости, поскольку показано, что концентрации вкДНК из супернатантов образцов после второй и третьей стадии центрифугирования сходны.

Условия хранения биоматериала для выделения вкДНК

С увеличением времени между взятием и обработкой (центрифугированием) крови в пробирках с ЭДТА, концентрация вкДНК в плазме увеличивается, т.к. к ней примешивается геномная ДНК. Неизменной концентрация вкДНК остается на протяжении 4 ч с момента взятия крови как при 4° С, так и при комнатной температуре [22]. В некоторых работах сообщается о контаминации геномной ДНК уже через 2 ч по сравнению с контрольными образцами (обработанными сразу после взятия крови) [23], в других говорится о подобных изменениях только через 24 ч [24]. Показано, что за 6 ч при комнатной температуре наблюдаются существенные изменения в концентрации вкДНК [25]. В масштабной работе 2018г подтверждается увеличение концентрации вкДНК с течением времени (6, 24, 48, 96 ч и 1 нед.) при комнатной температуре (19 и 25° С), причем наиболее значительное увеличение наблюдается после 48 ч, 96 ч и 1 нед. В то же время, концентрация фрагментов цоДНК значительно снижается после 96 ч и 1 нед. хранения крови при комнатной температуре [26]. Влияние комнатной температуры и 4° С на уровень вкДНК в цельной крови с течением времени различно. Так, число копий гена *hTERT* увеличилось незначительно после 24 ч нахождения цельной крови на температуре 4° С, в то время как после 48 ч наблюдался, существенный рост числа копий (рисунок 1). При температуре 25° С существенное увеличение числа копий гена было обнаружено уже после 12 ч

(рисунок 1), что свидетельствует о том, что время и температура, при которой выдерживают цельную кровь до центрифугирования, оказывают влияние на уровень вкДНК [27].

Показано также, что при 48-часовом хранении образцов цельной крови с ЭДТА при комнатной температуре концентрация вкДНК увеличивалась, в то время как при 48-часовом хранении на 4° С этот эффект был выражен гораздо слабее. Однако при хранении в течение 96 ч увеличение концентрации вкДНК было ярко выражено как при температуре 4° С, так и при комнатной [26]. Исходя из этого, в случае, когда провести своевременное центрифугирование нет возможности, допустимо поместить кровь с ЭДТА на температуру 4° С на срок до 24 ч. Однако этот способ не подходит, если целью выделения является митохондриальная вкДНК, т.к. большой скачок температур (с комнатной до 4° С) вызывает активацию тромбоцитов и приводит к высвобождению митохондриальной ДНК [28].

Оптимальным сроком хранения в пробирке с ЭДТА от момента забора крови до последующего центрифугирования и выделения вкДНК является 2-часовой интервал времени при комнатной температуре, для более длительного хранения (до 24 ч) необходимо соблюдение условия пониженной температуры (от 2 до 8° С) [29].

После центрифугирования плазма (или сыворотка) могут храниться длительное время при температуре -80° С. Хранение при -20° С нежелательно, поскольку при такой температуре фрагментация вкДНК со временем увеличивается [25, 30]. Концентрация вкДНК в плазме при хранении при температуре -80° С не меняется в течение 2 нед. [25], а при хранении в течение года отмечается деградация вкДНК на 30% от исходного содержания [31]. Температура и длительность хранения зависят от целей эксперимента с вкДНК. Рекомендуемый срок хранения плазмы при температуре 4° С составляет трое сут., при температуре -20° С — 3 мес., при -80° С — 9 мес. [32]. На основании на этих результатов рекомендуется обработать образцы цельной крови для получения плазмы как можно скорее после забора крови во избежание лизиса клеток в пробирке. Данные рекомендации необходимо соблюдать для оценки целостности и количественного анализа вкДНК. Для изучения специфических последовательностей или мутаций в вкДНК допустимо хранение образцов при низких температурах до 10 лет, поскольку, несмотря на уменьшение концентрации и нарушение целостности вкДНК, мутации в ней могут быть обнаружены и через несколько лет после замораживания образца [22, 32]. Авторами работы 2020г при проведении контроля качества плазмы крови, хранящейся в биобанке длительное время, был сделан вывод, что вкДНК, предназначенная для NGS-секвенирования, сохраняется при температуре -80° С от 1 до 6 лет [17].

Хранение выделенной и растворенной в буфере вкДНК рекомендуется осуществлять в пределах таких же сроков и при тех же условиях, что и плазму. Причем концентрация вкДНК в буфере с течением времени уменьшается медленнее, чем концентрация вкДНК в плазме [32]. Было показано, что хранение растворенной вкДНК рекомендуется осуществлять в полипропиленовых пробирках. Для анализа концентрации и целостности вкДНК рекомендуется использовать выделенную вкДНК, хранившуюся при температуре -20° С в течение ⩽3 мес. [22].

Циклы замораживания оттаивания

Циклы замораживания/оттаивания по-разному влияют на качество вкДНК, присутствующей в цельной крови, сыворотке и плазме, а также уже выделенной и растворенной в экстракционном буфере.

При исследовании влияния циклов замораживания/оттаивания (до 4 циклов) на выход вкДНК при выделении из образцов растворенной вкДНК в буфере, плазмы с ЭДТА и цельной крови с ЭДТА, замороженных при температуре -80° С и размороженных при комнатной температуре (25° С) [27] было обнаружено следующее: в образцах с плазмой [7, 27] и выделенной вкДНК [22, 25] не было выявлено существенных различий в концентрации вкДНК по сравнению со свежими образцами; однако в образах с цельной кровью были обнаружены существенные изменения. Основываясь на результатах исследования, авторы предполагают, что цельная кровь, предназначенная для выделения вкДНК, не должна подвергаться циклам замораживания/оттаивания, т.к. плазма в ней не отделена от форменных элементов крови [27].

В работах 2005г и 2013г сообщается о нарушении целостности вкДНК (integrity index) в плазме после 3 циклов замораживания (-80° С)/оттаивания, что свидетельствует о дефрагментации участков вкДНК под действием неоднократного замораживания-оттаивания [22, 25].

Пробоподготовка. Выделение вкДНК

В настоящее время для выделения вкДНК из плазмы применяют различные методы, которые можно разделить на две группы в зависимости от используемых наборов: это наборы на основе колонок и наборы с использованием магнитных частиц.

Суть методов первой группы состоит в использовании центрифужных колонок с силиконовым матриксом, способным связывать фрагменты ДНК из пропускаемой плазмы, с последующим отмыванием, для которого используют вакуумный на-

сос или миницентрифугирование (FA (Epigentek), CNA (Qiagen) и др.). Выделение вкДНК, основанное на применении магнитных частиц, способных связываться с ДНК, позволяет миновать этап центрифугирования, снижая риск повреждения ДНК. Преимуществом этого способа выделения является автоматизация процесса. К наборам, основанным на этом принципе выделения, относятся: QS (Qiagen), EQ (Epigentek), MM (Thermo Fisher Scientific) и др. [33, 34]. Есть и менее распространенный способ выделения: технология полимер-опосредованного обогащения при помощи набора PME (Analytik Jena) [34]. Наборы для выделения отличаются по объему плазмы, необходимого для выделения, который составляет от 2 до 10 мл.

Перечисленные методы оптимизированы для выделения вкДНК и являются предпочтительными. Однако они были разработаны относительно недавно, поэтому в литературе широко встречается использование для выделения общих и homemade методов [35], таких как DBM (Qiagen), который до сих пор часто применяется в исследованиях. Сравнение эффективности различных наборов имеет определенные сложности, поскольку на результат выделения могут влиять различные условия на этапах пробоподготовки. Тем не менее, удалось провести ряд исследований. В работе 2014г сравнивали эффективность выделения вкДНК из плазмы крови среди наборов, предназначенных специально для вкДНК (QIAamp® circulating nucleic acid (CNA) kit, NucleoSpin® Plasma XS (NS) kit and FitAmp™ plasma/serum DNA isolation (FA) kit), с широко используемым набором для выделения ДНК DBM (Qiagen). Наибольший выход вкДНК был получен при использовании наборов CNA и DBM (CNA kit > DBM kit > NS kit > FA kit). Тем не менее использование DBM нежелательно, поскольку он рассчитан на выделение более крупных молекул/фрагментов молекул ДНК, чем вкДНК, в то время как CNA и NS больше подходят для выделения небольших фрагментов вкДНК [36].

Для количественной оценки вкДНК чаще всего используют количественную ПЦР и флуориметрическое определение (краситель PicoGreen и флуориметр Qubit, который наиболее широко используется в лабораториях для подготовки к NGS-секвенированию [32]. Реже для количественной оценки применяется УФ-спектрофотометрия.

Анализ вкДНК в различных биоматериалах

Несмотря на то, что для изучения вкДНК наиболее часто используют кровь, выделение вкДНК из цереброспинальной жидкости, плевральной жидкости и мочи представляет определенный интерес при онкологических заболеваниях центральной нервной системы, легких, органов мочевыделительной системы. Однако в настоящее время нет стандартных методов выделения, центрифугирования и хранения вкДНК из этих биологических жидкостей.

В моче вкДНК может появляться непосредственно из клеток мочевыделительной системы. Ее определение актуально для изучения опухолевого поражения этой локализации. Кроме того, в мочу проникает вкДНК из крови вследствие прохождения клубочковой фильтрации. Последняя может представлять интерес для диагностики и контроля лечения онкопатологии иной локализации [35]. Ввиду размера пор почечных клубочков вкДНК, проходящая фильтрацию и попадающая в мочу, является низкомолекулярной. В моче беременных женщин определяются короткие фрагменты (29-45 п.н.) ДНК плода. Данный факт важно учитывать при выборе метода экстракции, подходящего для выделения именно низкомолекулярной ДНК [37]. По данным некоторых исследований, вкДНК в моче распадается быстрее, чем в крови, поэтому необходимо максимально сократить интервал от получения биообразца до его анализа [38]. Как и при работе с кровью, мочу подвергают центрифугированию для осаждения клеток (однократному или двукратному), чтобы предупредить контаминацию геномной ДНК. Замораживание мочи до центрифугирования нежелательно, поскольку оно ускорит лизис клеток. Для выделения вкДНК из мочи используются как специальные наборы, такие как Urine DNA Isolation Kit (UDI) (Norgen) и Extractall Urine DNA (EAU) (Zymo), так и в целом предназначенные для выделения вкДНК. Часто используются и традиционные наборы для выделения ДНК (DBM) [33].

Попадание вкДНК опухолевого происхождения из центральной нервной системы, в системный кровоток ограничено гематоэнцефалическим барьером, что делает актуальным выделение ее непосредственно из цереброспинальной жидкости [33]. Другим преимуществом выделения вкДНК из цереброспинальной жидкости является низкое содержание в ней клеток (0-5 клеток/мкл по сравнению с 3500-10500 лейкоцитов/мкл в крови), что снижает риск попадания геномной ДНК. В связи с этим достаточно однократного центрифугирования [39].

Выделение вкДНК из плевральной жидкости представляет интерес при онкологическом поражении легких [40]. Чаще всего для исследования используют образец плевральной жидкости объемом 2-5 мл, центрифугируют со скоростью 250 g в течение 10 мин при комнатной температуре и выделяют вкДНК с помощью различных наборов (DBM, CNA, и QIAamp DNA Blood Midi Kit).

Заключение. Рекомендации по обработке и хранению вкДНК

1. ВкДНК предпочтитедльнее выделять из плазмы, т.к. в сыворотке происходит контаминация вкДНК

геномной ДНК из разрушенных при коагуляции лейкоцитов.

2. Кровь необходимо отбирать в пробирки с ЭДТА, т.к. этот антикоагулянт не является ингибитором ПЦР. При перемешивании необходимо переворачивать пробирку, избегая тряски.

3. Кровь в пробирках с ЭДТА может храниться до центрифугирования ⩽2 ч при комнатной температуре. При долгой задержке (до 5-6 сут.) необходимо использовать специальные пробирки со стабилизатором, предотвращающим разрушение ядерных клеток.

4. В случае, когда предполагается задержка обработки крови с ЭДТА на >2 ч образцы следует поместить на 4° С не более чем на сутки. Однако в случае выделения митохондриальной вкДНК это недопустимо.

5. Центрифугирование необходимо проводить в 2 этапа — низкоскоростное центрифугирование (800-1200 g) и высокоскоростное (14000-16000 g) при 4° С в течение 10 мин. После первого центрифугирования необходимо аккуратно отобрать плазму, не захватывая лейкоцитарную пленку. Перед вторым этапом центрифугирования необходимо исключить образцы со следами гемолиза, повышенной концентрацией билирубина, а также замутненные (с признаками хилеза).

6. Хранить вкДНК лучше в экстрагированном виде, т.к. в этом случае она подвержена более медленной деградации, чем в плазме.

7. Следует избегать неоднократных циклов замораживания/оттаивания, особенно образцов плазмы, т.к. после 3 циклов наблюдается фрагментация вкДНК.

8. Температура и длительность хранения биообразцов для изучения вкДНК зависят от целей запланированных экспериментов с вкДНК. При количественном анализе допустимо хранение до 9 мес. при температуре -80° С. Для определения мутаций образцы пригодны в течение 10 лет.

9. Для выделения вкДНК следует использовать наборы, предназначенные специально для вкДНК, т.к. стандартные наборы предназначены для выделения высокомолекулярных участков ДНК.

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

Литература/References

1. Muhanna N, Eu D, Chan HL, et al. Cell-free DNA and circulating tumor cell kinetics in a pre-clinical head and neck Cancer model undergoing radiation therapy. BMC Cancer. 2021;21:1075. doi.10.1186/s12885-021-08791-8.
2. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. N Engl J Med. 2018;379(18):1754-65. doi:10.1056/NEJMra1706174.
3. Moati E, Taly V, Garinet S. Role of Circulating Tumor DNA in Gastrointestinal Cancers: Current Knowledge and Perspectives. Cancers (Basel). 2021;13(19):4743. doi:10.3390/cancers13194743.
4. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9):531-48. doi:10.1038/nrclinonc.2017.14.
5. Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients. Nat Commun. 2016;10(7):11815. doi:10.1038/ncomms11815.
6. Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. Nat Med. 2019;25(9):1415-21. doi:10.1038/s41591-019-0561-9.
7. Holdenrieder S, Burges A, Reich O, et al. DNA integrity in plasma and serum of patients with malignant and benign diseases. Ann NY Acad Sci. 2008;1137:162-70. doi:10.1196/annals.1448.013.
8. Wang BG, Huang HY, Chen YC, et al. Increased plasma DNA integrity in cancer patients. Cancer Res. 2003;63(14):3966-8.
9. Jiang WW, Zahurak M, Goldenberg D, et al. Increased plasma DNA integrity index in head and neck cancer patients. Int J Cancer. 2006;119(11):2673-6. doi:10.1002/ijc.22250.
10. Lee TH, Montalvo L, Chrebtow V, Busch MP. Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma. Transfusion. 2001;41(2):276-82. doi:10.1046/j.1537-2995.2001.41020276.x.
11. Steinman CR. Free DNA in serum and plasma from normal adults. J Clin Invest. 1975;56(2):512-5. doi:10.1172/JCI108118.
12. Umetani N, Giuliano AE, Hiramatsu SH, Amersi F, Nakagawa T, Martino S, Hoon DS. Prediction of breast tumor progression by integrity of free circulating DNA in serum. J Clin Oncol. 2006;24(26):4270-6. doi:10.1200/JCO.2006.05.9493.
13. Lui YY, Chik KW, Chiu RW, Ho CY, Lam CW, Lo YM. Predominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation. Clin Chem. 200;48(3):421-7.
14. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W. Interference of heparin with the polymerase chain reaction. Biotechniques 1990;9:166.
15. Page K, Guttery DS, Zahra N, et al. Influence of Plasma Processing on Recovery and Analysis of Circulating Nucleic Acids. Otsuka M. PLoS One. 2013;8(10): e77963.doi:10.1371/journal.pone.0077963.
16. Kang Q, Henry NL, Paoletti C, et al. Comparative analysis of circulating tumor DNA stability in K_3EDTA, Streck, and CellSave blood collection tubes. Clin Biochem. 2016;49(18):1354-60. doi:10.1016/j.clinbiochem. 2016.03.012.
17. Cell-Free DNA BCT. https://www.streck.com/products/stabilization/cell-free-dna-bct/. (10 августа 2021).
18. Doludin YuV, Limonova AS, Kozlova VA, et al. Collection and storage of DNA-containing biomaterial and isolated DNA. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2730. (In Russ.) Долудин Ю. В., Лимонова А. С., Козлова В. А. и др. Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2730. doi:10.15829/1728-8800-2020-2730.
19. Lui YYN, Chik K-W, Lo YMD. Does centrifugation cause the ex vivo release of DNA from blood cells? Clin Chem. 2002;48:2074-6.

20. Volckmar AL, Sültmann H, Riediger A, et al. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications. Genes Chromosom Cancer. 2018;57(3):123-39. doi:10.1002/gcc.22517.
21. Page K, Powles T, Slade MJ, et al. The Importance of Careful Blood Processing in Isolation of Cell-Free DNA. Ann NY Acad Sci. 2006;1075(1):313-7. doi:10.1196/annals.1368.042.
22. El Messaoudi S, Rolet F, Mouliere F, et al. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. Clin Chim Acta. 2013;424:222-30. doi:10.1590/s2175-97902018000117368.
23. Xue X, Teare MD, Holen I, et al. Optimizing the yield and utility of circulating cell-free DNA from plasma and serum. Clin Chim Acta. 2009;404:100-4. doi:10.1016/j.cca.2009.02.018.
24. Board RE, Williams VS, Knight L, et al. Isolation and extraction of circulating tumor 575 DNA from patients with small cell lung cancer. Ann NY Acad Sci. 2008;1137:98-107. doi:10.1196/annals.1448.020.
25. Chan KC, Yeung SW, Lui WB, et al. Effects of preanalytical factors on the molecular size of cell-free DNA in blood. Clin Chem. 2005;51:781-4. doi 10.1373/clinchem.2004.046219.
26. Risberg B, Tsui, DW, Biggs, H, et al. Effects of collection and processing procedures on plasma circulating cell-free DNA from cancer patients. J Mol Diagn. 2018;20(6):883-92. doi:10.1016/j.jmoldx.2018.07.005.
27. Chen Z, Zhang S, Li C, et al. Comprehensive Evaluation of the Factors Affecting Plasma Circulating Cell-Free DNA Levels and Their Application in Diagnosing Nonsmall Cell Lung Cancer. Genet Test Mol Biomarkers. 2019;23(4):270-6. doi:10.1089/gtmb.2018.0106.
28. Dewitte A, Tanga A, Villeneuve J, et al. New frontiers for platelet CD154. Exp Hematol Oncol. 2015;4(6):1-13. doi:10.1186/s40164-015-0001-626.
29. Norton SE, Luna KK, Lechner JM, et al. A New Blood Collection Device Minimizes Cellular DNA Release During Sample Storage and Shipping When Compared to a Standard Device. J Clin Lab Anal. 2013;27(4):305-11. doi:10.1002/jcla.21603.
30. Bronkhorst AJ, Aucamp J, Pretorius PJ. Cell-free DNA: Preanalytical variables. Clin Chim Acta. 2015;450:243-53. doi:10.1016/j.cca.2015.08.028.
31. Sozzi G, Roz L, Conte D, et al. Effects of prolonged storage of whole plasma or isolated plasma DNA on the results of circulating DNA quantification assays. J Natl Cancer Inst. 2005;97(24):1848-50. doi:10.1093/jnci/dji432.
32. Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Guidelines for the Preanalytical Conditions for Analyzing Circulating Cell-Free DNA. Clin Chem. 2019;65(5):623-33. doi:10.1373/clinchem.2018.298323.
33. Ali N, Rampazzo R de CP, Costa ADT, et al. Current Nucleic Acid Extraction Methods and Their Implications to Point-of-Care Diagnostics. Biomed Res Int. 2017;2017:1-13. doi:10.1155/2017/9306564.
34. Sorber L, Zwaenepoel K, Deschoolmeester V, et al. A Comparison of Cell-Free DNA Isolation Kits. J Mol Diagnostics. 2017;19(1):162-8. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.09.009.
35. Wang S, An T, Wang J, et al. Potential Clinical Significance of a Plasma-Based KRAS Mutation Analysis in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2010;16(4):1324-30. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2672.
36. Devonshire AS, Whale AS, Gutteridge A, et al. Towards standardisation of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. Anal Bioanal Chem. 2014;406(26):6499-512. doi:10.1007/s00216-014-7835-3.
37. Melkonyan HS, Feaver WJ, Meyer E, et al. Transrenal Nucleic Acids: From Proof of Principle to Clinical Tests. Ann NY Acad Sci. 2008;1137(1):73-81. doi:10.1196/annals.1448.015.
38. Yao W, Mei C, Nan X, et al. Evaluation and comparison of *in vitro* degradation kinetics of DNA in serum, urine and saliva: A qualitative study. Gene. 2016;590(1):142-8. doi:10.1016/j.gene.2016.06.033.
39. Pan W, Gu W, Nagpal S, et al. Brain Tumor Mutations Detected in Cerebral Spinal Fluid. Clin Chem. 2015;61(3):514-22. doi:10.1373/clinchem.2014.235457.
40. Asano H, Toyooka S, Tokumo M, et al. Detection of EGFR Gene Mutation in Lung Cancer by Mutant-Enriched Polymerase Chain Reaction Assay. Clin Cancer Res. 2006;12(1):43-8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0934.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2021 ГОДУ

Биобанкирование

Баранова Е. Е., Федулова К. Д., Глотов А. С., Ижевская В. Л.
Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки ..... 2021;20(8):135-148

Гненная Н. В., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Лысенко И. Б., Камаева И. А., Кит О. И.
Создание коллекции образцов компонентов крови больных множественной миеломой ..... 2021;20(8):198-206

Ершова А. И., Иванова А. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
От биобанкирования к персонализированной профилактике ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома..... 2021;20(8):127-134

Кондрацкая В. А., Покровская М. С., Долудин Ю. В., Борисова А. Л., Лимонова А. С., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
Влияние преаналитических переменных на качество внеклеточной ДНК. Биобанкирование материала для выделения внеклеточной ДНК ..... 2021;20(8):225-232

Копылова О. В., Ершова А. И., Покровская М. С., Мешков А. Н., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Блохина А. В., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Лимонова А. С., Сметнев С. А., Скирко О. П., Шальнова С. А., Метельская В. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Популяционно-нозологический исследовательский биобанк “НМИЦ ТПМ”: анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации ..... 2021;20(8):176-190

Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Юркина Н. О., Бутенко М. Г., Постникова Т. Б., Беспалова О. Н., Глотов А. С.
Менеджмент качества сбора биообразцов и ассоциированных с ними данных у беременных на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов: прогнозирование ошибок и управление рисками..... 2021;20(8):207-216

Романюк С. А., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Апалько С. В., Полковникова И. А., Щербак С. Г.
Оптимизация условий хранения РНК в биобанке, а также методов ручного и автоматизированного выделения РНК из цельной крови и лейкоцитарной фракции ..... 2021;20(8):217-224

Сорокина А. Г., Орлова Я. А., Григорьева О. А., Новоселецкая Е. С., Басалова Н. А., Александрушкина Н. А., Виговский М. А., Кириллова К. И., Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Данилова Н. В., Дьячкова У. Д., Федотов Д. А., Акопян А. А., Какоткин В. В., Асратян Д. А., Акопян Ж. А., Ефименко А. Ю.
Создание коллекции биологических образцов разного типа, полученных от пожилых пациентов, для изучения взаимосвязей клинических, системных, тканевых и клеточных биомаркеров накопления сенесцентных клеток при старении ..... 2021;20(8):164-175

Сотникова Е. А., Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И., Иванова А. А., Колчина М. А., Куценко В. А., Скрипникова И. А., Драпкина О. М.
Использование данных биобанков в изучении генетической архитектуры остеопороза и разработке шкал генетического риска..... 2021;20(8):149-157

Табаков В. Ю.
Организация биобанкирования для обеспечения медико-генетических исследований..... 2021;20(8):191-197

Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н.
Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии..... 2021;20(8):158-163

Ведущие эксперты России в области сердечно-сосудистой медицины

Мехман Мамедов: ведение пациентов во время коронавирусной пандемии и после нее ..... 2021;20(4):111-113

Дискуссии

Явелов И. С.
Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия? ..... 2021;20(3):65-72

Исследование ЭССЕ-РФ

Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн Ю. И., Либис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н., Ефанов А. Ю., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции..... 2021;20(5):164-174

Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В., Конради А. О., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Метельская В. А., Ощепкова Е. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А.
Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя ..... 2021;20(5):143-152

Викторова И. А., Моисеева М. В., Стасенко В. Л., Ширлина Н. Г., Ливзан М. А.
Нерациональное питание в ассоциации с абдоминальным ожирением как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования ЭССЕ-РФ2 в Омском регионе ..... 2021;20(5):243-251

Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Макарова Ю. К., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Артамонова Г. В., Белова О. А., Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Дупляков Д. В., Ефанов А. Ю., Кулакова Н. В., Либис Р. А., Черных Т. М., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Шабунова А. А., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ ..... 2021;20(5):252-261

Ершова А. И., Балахонова Т. В., Мешков А. Н., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Лищенко Н. Е., Новикова А. С., Александрова Е. Л., Шутемова Е. А., Белова О. А., Рачкова С. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново ..... 2021;20(5):262-270

Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Шальнова С. А., Трубачева И. А., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Бойцов С. А.
Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — CAVI” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) ..... 2021;20(5):202-213

Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Макарова Ю. К., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ ..... 2021;20(5):233-242

Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья ..... 2021;20(5):224-232

Максимов С. А., Шальнова С. А., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Драпкина О. М.
Влияние региональных особенностей проживания на среднесрочные сердечно-сосудистые исходы: проспективный этап исследования ЭССЕ-РФ ..... 2021;20(5):214-223

Муромцева Г. А., Айду Э. А., Макарова Ю. К., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Трунов В. Г., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Ефанов А. Ю., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Ассоциации увеличенного пространственного угла QRS-T с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на примере одного из регионов исследования ЭССЕ-РФ ..... 2021;20(5):193-201

Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А., Ефимова И. А., Долудин Ю. В., Козлова В. А., Серебрянская З. З., Баланова Ю. А., Мешков А. Н., Пустеленин А. В., Имаева А. Э., Шальнова С. А., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований ..... 2021;20(5):153-163

Ротарь О. П., Бояринова М. А., Толкунова К. М., Могучая Е. В., Алиева А. С., Орлов А. В., Колесова Е. П., Ерина А. М., Усольцев Д. А., Солнцев В. Н., Баранова Е. И., Конради А. О., Шляхто Е. В.
Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты ..... 2021;20(5):175-184

Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Литинская О. А., Покровская М. С.
Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона ..... 2021;20(5):185-192

Исследования, метаанализы, регистры

Драпкина О. М., Поддубская Е. А., Розанов В. Б., Гасанова Л. Г.
Влияние пола, возраста и стажа работы на показатели результативности научной деятельности работников медицинских исследовательских учреждений ..... 2021;20(7):153-162

Драпкина О. М., Самородская И. В., Явелов И. С., Кашталап В. В., Барбараш О. Л.
Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета ..... 2021;20(7):163-171

Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Деев А. Д.
Расширенная клинико-инструментальная шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра ПРОГНОЗ ИБС ..... 2021;20(7):143-152

Клиника и фармакотерапия

Воловченко А. Н., Андреев Д. А., Меситская Д. Ф.
Использование прямых пероральных антикоагулянтов при проведении электрической кардиоверсии ..... 2021;20(4):104-110

Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А.
Эффективность гиполипидемической терапии на амбулаторном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в крупном промышленном центре Восточной Сибири ..... 2021;20(8):82-90

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Джиоева О. Н.
Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения ..... 2021;20(7):106-112

Иванова О. А., Куклин С. Г., Сизова С. С., Новоселова Т. А., Гайфуллина Л. Р.
Сравнительная эффективность терапии статинами больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике г. Иркутска .....2021;20(7):113-120

Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Голивец Т. П., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Головина Н. И.
Влияние фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта..... 2021;20(7):121-128

Осипова О. А., Гостева Е. В., Белоусова О. Н., Горелик С. Г., Клюшников Н. И., Лыков Ю. А., Хачатуров А. Н., Букатов В. В.
Динамика маркеров фиброза и дисфункции эндотелия сосудистой стенки при применении бета-адреноблокаторов у пожилых пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного ишемического инсульта ..... 2021;20(8):65-72

Серова М. В., Андреев Д. А., Чашкина М. И., Салпагарова З. К.
Антикоагулянтная терапия при катетерной аблации фибрилляции и трепетания предсердий..... 2021;20(5):73-82

Тарзиманова А. И., Дощицин В. Л.
Антиаритмическая терапия в лечении фибрилляции предсердий: современные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (ESC/EACTS) ..... 2021;20(5):67-72

Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Клюев Д. А., Шкребнева И. И., Шиндряева Н. Н., Саакова Л. Н., Шкирандо Ю. В.
Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца.....2021;20(8):73-81

Клинические исследования и регистры

Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Переходов С. Н., Анциферов М. Б., Ойноткинова О. Ш.
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ..... 2021;20(1):47-58

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Драпкина О. М.
Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине .....2021;20(2):61-66

Клинические случаи

Резухина Е. А., Родненков О. В., Мартынюк Т. В.
Применение агониста рецепторов простациклина селексипага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай..... 2021;20(5):92-98

Ускач Т. М., Сафиуллина А. А., Шарапова Ю. Ш., Аманатова В. А., Петрухина А. А., Макеев М. И., Терещенко С. Н.
Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза и имплантированным модулятором сердечной сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение..... 2021;20(5):83-91

Фещенко Д. А., Засыпкин Г. С., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М.
Клинический случай реканализации окклюзии инфраренального отдела аорты и стентирование по технике Culotte ..... 2021;20(8):97-104

Ховаева Я. Б., Коровин А. Л., Сычугов Я. А., Ермачкова Л. В., Моисеенко Н. П.
Спонтанная диссекция коронарной артерии как маркер недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клинический случай..... 2021;20(7):195-199

Круглый стол

Мамедов М. Н., Родионова Ю. В., Явелов И. С., Смирнова М. И., Дудинская Е. Н., Потиевская В. И.
Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол..... 2021;20(3):73-86

Межлекарственное взаимодействие

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Драпкина О. М.
Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие .....2021;20(7):172-178

Методические рекомендации

Бойцов С. А., Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Свирида О. Н., Беграмбекова Ю. Л.
Методические рекомендации для медицинских сестер кабинета больных с хронической сердечной недостаточностью .....2021;20(1):283-306

Драпкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В., Горный Б. Э., Дадаева В. А., Дроздова Л. Ю., Еганян Р. А., Елиашевич С. О., Измайлова О. В., Лавренова Е. А., Лищенко О. В., Скрипникова И. А., Швабская О. Б., Шишкова В. Н.
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации .....2021;20(5):273-334

Методы лечения
Sitkova E. S., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ripp T. M., Ryabova T. R., Falkovskaya A. Yu., Lichikaki V. A., Zyubanova I. V., Baev A. E., Gusakova A. M.
Positive effects of renal denervation on markers of cardiovascular inflammation and left ventricular mass. 24-months follow-up ..... 2021;20(2):56-60

Мнение по проблеме
Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Драпкина О. М.
Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов ..... 2021;20(7):133-142
Белов Д. В., Гарбузенко Д. В., Лукин О. П., Ануфриева С. С.
Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом ..... 2021;20(1):59-64
Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Намазова Г. А., Дубровская Т. И.
Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением..... 2021;20(1):65-70
Масимова А. Э., Мамедов М. Н.
Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца среди военнослужащих.....2021;20(1):71-75

Мнение приглашенного редактора
Винокуров И. А.
Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19 ..... 2021;20(4):96-98
Казанцев А. Н.
Тромбэктомия vs консервативное лечение у больных с COVID-19 .....2021;20(4):99-101
Ким О. Т.
Инфламмейджинг в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний..... 2021;20(6):54-55
Мазаев В. П.
Негативное прошлое и взгляд в будущее .....2021;20(4):102-103
Мазаев В. П.
Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий? .....2021;20(7):200-202
Родионова Ю. В.
Neighborhood environment — формирование здоровьесберегающей экосистемы человека..... 2021;20(6):52-53
Самородская И. В.
Ожирение: вопросов больше, чем ответов.....2021;20(5):102-103
Ширшов А. В.
Патологическая извитость брахиоцефальных артерий: к некоторым спорным вопросам по этой проблеме.....2021;20(5):99-101
Явелов И. С.
Повышенный уровень сердечного тропонина I, определенного высокочувствительным методом: клиническое значение за пределами оценки тяжести и прогноза острых и хронических заболеваний.....2021;20(5):104-106

Обзоры литературы
Азаров А. В., Журавлев А. С., Семитко С. П.
Эффективность отсроченного стентирования коронарных артерий в профилактике феномена no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....2021;20(2):103-108
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 ..... 2021;20(6):84-91
Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., Сергиенко В. Б.
Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией.....2021;20(2):67-73
Беграмбекова Ю. Л., Орлова Я. А.
Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования.....2021;20(5):115-125
Белов Д. В., Шиванов И. В., Саевец Г. А., Данько Н. А., Шопова Е. Н., Плешаков О. О.
Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии после коронарного шунтирования (описание случая и обзор литературы) .....2021;20(3):100-105
Блохина А. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Драпкина О. М.
Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание .....2021;20(6):117-126
Большакова С. Е., Мадаева И. М., Бердина О. Н., Бугун О. В., Рычкова Л. В.
Ультразвуковые методы исследования в диагностике структурных изменений сосудистой стенки и скоростных показателей кровотока у пациентов с обструктивным апноэ сна .....2021;20(1):76-81
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 .....2021;20(6):99-106

Бунова С. С., Охотникова П. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А., Осипова О. А., Жернакова Н. И.
COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности ..... 2021;20(4):122-128

Гусев В. В., Львова О. А., Шамалов Н. А.
Проблемы выбора антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий..... 2021;20(6):78-83

Дзугкоев С. Г., Гармаш О. Ю., Дзугкоева Ф. С.
Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q_{10} в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии ..... 2021;20(6):127-133

Драпкина О. М., Ким О. Т.
Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? ..... 2021;20(5):134-138

Драпкина О. М., Концевая А. В., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С., Болотских В. И., Макеева А. В., Лущик М. В.
Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы) ..... 2021;20(8):105-112

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
Роль глифлозинов в терапии синдрома висцерального ожирения..... 2021;20(1):89-96

Жидкова Е. А., Панкова В. Б., Вильк М. Ф., Гуревич К. Г., Драпкина О. М.
Ассоциация профессии с развитием артериальной гипертонии у работников железнодорожной отрасли..... 2021;20(7):203-210

Зимницкая О. В., Можейко Е. Ю., Петрова М. М.
Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции ..... 2021;20(3):114-121

Кабалык М. А., Невзорова В. А.
Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии..... 2021;20(1):97-104

Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В.
Значение сигнального пути “оксид азота — растворимая гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат” в патогенезе сердечной недостаточности и поиске новых терапевтических мишеней ..... 2021;20(6):66-77

Кобелев Е., Берген Т. А., Таркова А. Р., Васильцева О. Я., Каменская О. В., Усов В. Ю., Чернявский А. М.
COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики..... 2021;20(5):126-133

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..... 2021;20(6):107-116

Копылова О. В., Ершова А. И., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть III: молодой, средний, пожилой и старческий возраст..... 2021;20(7):211-223

Кочетков А. И., Клепикова М. В., Остроумова О. Д.
Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний..... 2021;20(6):56-65

Кривошапова К. Е., Масенко В. Л., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л.
Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы ..... 2021;20(6):92-98

Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Муркамилова Ж. А.
Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе — антрациклиновая кардиотоксичность..... 2021;20(2):84-92

Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С.
Место агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертонии..... 2021;20(8):113-119

Рубина К. А., Сабитова Н. Р., Ефименко А. Ю., Калинина Н. И., Акопян Ж. А., Семина Е. В.
Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19..... 2021;20(3):122-132

Сафарян А. С., Небиеридзе Д. В.
Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертонии и методы ее коррекции. Часть II ..... 2021;20(6):134-143

Сваровская А. В., Гарганеева А. А.
Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? ..... 2021;20(4):114-121

Скрипникова И. А., Колчина М. А., Мешков А. Н., Киселева А. В., Драпкина О. М.
Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? ..... 2021;20(7):224-236

Сычев Д. А., Морозова Т. Е., Шацкий Д. А., Ших Е. В.
Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии..... 2021;20(3):106-113

Тарадин Г. Г., Игнатенко Г. А., Ракитская И. В., Пономарева Е. Ю., Ватутин Н. Т., Бондаренко Ю. Д.
Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита ..... 2021;20(2):74-83

Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В.
Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики ..... 2021;20(2):93-102

Чаулин А. М., Дупляков Д. В.
Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы ..... 2021;20(1):82-88

Чаулин А. М., Дупляков Д. В.
Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний ..... 2021;20(3):91-99

Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.
Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19 ..... 2021;20(5):107-114

Организация здравоохранения

Суханов М. С., Каракулова Ю. В., Прохоров К. В., Спасенков Г. Н., Корягина Н. А.
Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае ..... 2021;20(3):87-90

Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н., Бойцов С. А., Иванова Е. С., Каприн А. Д., Куняева Т. А., Лавренова Е. А., Ливзан М. А., Маев И. В., Раковская Ю. С., Самородская И. В., Чесникова А. И., Шепель Р. Н.
Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 ..... 2021;20(8):245-290

Оригинальные статьи

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Шишкова В. Н., Рыжакова Л. Н., Литинская О. А., Иванова А. А., Веретенникова А. В., Башняк В. С., Татаревич Е. Ю.
Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц ..... 2021;20(8):23-28

Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреенко Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Маковеева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Сгибнева А. С., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.
Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) ..... 2021;20(8):16-22

Алкогольная болезнь

Максимова Ж. В., Максимов Д. М.
Консультирование пациента, злоупотребляющего алкоголем ..... 2021;20(5):50-59

Аритмии сердца

Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Гусакова А. М., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Попов С. В.
Роль стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и галектина-3 в прогнозировании развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической кардиомиопатией ..... 2021;20(3):6-14

Киргизова М. А., Савенкова Г. М., Курлов И. О., Криволапов С. Н., Баталов Р. Е., Попов С. В.
Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и имплантированным устройством для кардиоресинхронизирующей терапии ..... 2021;20(3):15-21

Артериальная гипертония

Курданова М. Х., Бесланеев И. А., Курданова Мд. Х., Батырбекова Л. М., Курданов Х. А.
Функция щитовидной железы, биоэлектрическая активность головного мозга и вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертонией ..... 2021;20(2):6-11

Летягина С. В., Баев В. М., Агафонова Т. Ю.
Увеличение частоты венозных рефлюксов нижних конечностей при комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и блокатором кальциевых каналов у мужчин с артериальной гипертензией ..... 2021;20(1):6-11

Воспалительные заболевания сердца

Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Зайцев А. Ю., Новосадов В. М., Коган Е. А.
Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее) ..... 2021;20(3):22-31

Мухамадияров Р. А., Кутихин А. Г.
Ультраструктурные изменения митрального клапана при инфекционном эндокардите ..... 2021;20(3):32-39

Исследования в кардиологии

Krupenin P. M., Perepelov V. A., Perepelova E. M., Bordovsky S. P., Sidorov E. V., Preobrazhenskaya I. S., Voskresenskaya O. N., Sokolova A. A., Napalkov D. A.
White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence permanent atrial fibrillation ..... 2021;20(4):52-57

Азаров А. В., Семитко С. П., Журавлев А. С., Иоселиани Д. Г., Камолов И. Х., Мельниченко И. С., Захарова О. В., Пузин С. Н., Ковальчук И. А.
Роль отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии в профилактике развития феномена “slow/no-reflow” ..... 2021;20(5):6-13

Бердалин А. Б., Вишнякова А. Ю., Губский И. Л., Головин Д. А., Лелюк В. Г.
Состояние брахиоцефальных артерий, белого вещества и коры головного мозга у асимптомных лиц с артериальной гипертензией ..... 2021;20(7):77-82

Головин Д. А., Ростовцева Т. М., Кудрявцев Ю. С., Бердалин А. Б., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.
Удлинения (долихоартериопатии) сонных артерий и перфузия головного мозга: результаты пилотного исследования ..... 2021;20(5):14-22

Диреев А. О., Мунц И. В., Мазуренко Е. С., Шапкина М. Ю., Рябиков А. Н., Bobak M., Малютина С. К.
Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке старше 55 лет ..... 2021;20(7):41-48

Драпкина О. М., Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П.
Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти ..... 2021;20(7):24-30

Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла ..... 2021;20(7):58-66

Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Корецкий С. Н., Макаров В. В., Покровская М. С., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А.
Оценка связи между микробиотой кишечника и маркерами фиброза миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка ..... 2021;20(4):58-66

Кокожева М. А., Марданов Б. У., Поддубская Е. А., Куценко В. А., Уметов М. А., Мамедов М. Н.
Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом ..... 2021;20(7):91-98

Корецкий С. Н., Мершина Е. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Миргородская О. В., Мешков А. Н., Синицын В. Е., Драпкина О. М.
Диагностическое значение стандартных и модифицированных эхокардиографических критериев некомпактного миокарда левого желудочка ..... 2021;20(5):23-33

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Орлов Ю. А.
О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией ..... 2021;20(7):99-105

Метельская В. А., Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Богданова Н. Л., Куценко В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М.
Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий ..... 2021;20(8):37-47

Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А., Халфиев И. Н., Селедцов А. А., Столярова Е. А., Соловьева А. В., Попович М. В., Дроздова Л. Ю., Драпкина О. М.
Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России ..... 2021;20(7):6-14

Омельяненко К. В., Горшков А. Ю., Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А., Акашева Д. У., Драпкина О. М.
Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста ..... 2021;20(8):48-55

Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Покровский М. В., Головин А. И., Григоренко Н. В., Мережко А. А.
Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза ..... 2021;20(7):32-40

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К., Родионова Ю. Н., Джафарова З. Б., Лобанова М. В., Ларионова Ю. С.
Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки ..... 2021;20(7):83-90

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Беляев Ю. Г., Русинов И. С.
Показатели микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с различной степенью систолической дисфункции левого желудочка ..... 2021;20(7):49-57

Чащин М. Г., Горшков А. Ю., Драпкина О. М., Косицына И. В., Голубев А. В., Чаус Н. И., Переходов С. Н.
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19 ..... 2021;20(7):15-23

Шахматова О. О., Комаров А. Л., Коробкова В. В., Титаева Е. В., Добровольский А. Б., Яровая Е. Б., Шулешова А. Г., Панченко Е. П.
Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебрандта с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1) ..... 2021;20(7):67-76

Шмидт Е. А., Бернс С. А., Пенская Т. Ю., Жидкова И. И., Груздева О. В., Барбараш О. Л.
Коагуляционный статус у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии на продленном режиме антикоагулянтной терапии ..... 2021;20(8):29-36

Инфаркт миокарда
Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Авраменко О. Е., Груздева О. В., Барбараш О. Л.
Значение N-концевого пропептида проколлагена III типа для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда и сохраненной фракцией выброса .....2021;20(1):21-27

Ишемическая болезнь сердца
Акимова Е. В., Гафаров В. В., Гакова Е. И., Акимов А. М., Каюмова М. М.
Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири..... 2021;20(2):19-25

Бурдейная А. Л., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.
Роль воспаления, аутотаксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца .....2021;20(2):12-18

Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Фоменко В. В., Азаров А. В., Семитко С. П.
Пятилетний результат имплантации биодеградируемых стентов Absorb по методике бифуркационного стентирования..... 2021;20(4):87-95

Нагибина Ю. В., Кубарева М. И., Князева Д. С.
Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии .....2021;20(1):12-20

Ишемический инсульт
Вишнякова А. Ю., Бердалин А. Б., Головин Д. А., Лелюк С. Э., Лелюк В. Г.
Сходства и различия эхографических признаков атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при каротидном и вертебрально-базилярном ишемическом инсульте..... 2021;20(1):28-34

Ишемия нижних конечностей
Fahad A. M., Al-Khalidi H. A., Altimimi Y. Q. M.
Surgical thrombectomy versus conservative treatment in cases of acute limb ischemia with COVID-19 pneumonia ..... 2021;20(4):82-86

Кардиомиопатии
Резник Е. В., Степанова Е. А., Нгуен Т. Л., Сиренова И. О., Саликов А. В., Никитин И. Г.
Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом ..... 2021;20(1):35-46

Методы исследования
Ерохина А. С., Голованова Е. Д., Милосердов М. А.
Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями..... 2021;20(3):57-64

Мозговой инсульт
Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Драпкина О. М.
Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М ..... 2021;20(5):60-66

Мультифокальный атеросклероз
Генкель В. В., Кузнецова А. С., Лебедев Е. В., Шапошник И. И.
Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска..... 2021;20(2):34-40

Острый коронарный синдром
Осипова О. А., Головин А. И., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Голивец Т. П., Константинов С. Л.
Возраст-ассоциированный уровень маркеров фиброза миокарда и хемокинов у пациентов с острым коронарным синдромом ..... 2021;20(5):44-49

Реабилитация
Шогенова Л. В., Чыонг Тхи Тует, 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., Рябоконь 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 .....2021;20(6):24-32

Сердечная недостаточность
Шевелёк А. Н.
Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ..... 2021;20(2):26-33

Сердечно-сосудистый риск
Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Александрова С. А., Евсеева Е. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В.
Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка ..... 2021;20(5):34-43

Переверзева К. Г., Якушин С. С., Галус А. С., Шанина А. Р.
Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда..... 2021;20(4):74-81

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) ..... 2021;20(6):6-12

Смирнова М. Д., Свирида О. Н., Фофанова Т. В., Бланкова З. Н., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А.
Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения) ..... 2021;20(4):67-73

Факторы риска
Шмойлова А. С., Вялова М. О., Шварц Ю. Г.
Факторы сердечно-сосудистого риска и реакция артериального давления на нагрузку у спортсменов-ветеранов с различным видом физической активности ..... 2021;20(3):40-48

Эндоваскулярные вмешательства
Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.
Эффективность радиочастотной денервации почечных артерий при заболеваниях, связанных с повышенной активностью симпатической нервной системы ..... 2021;20(8):56-64

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях
Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А.
Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла..... 2021;20(3):49-56

Калыбекова А. Т., Рахмонов С. С., Лукинов В. Л., Чернявский А. М.
Качество жизни пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий после хирургической аблации и одномоментного аортокоронарного шунтирования ..... 2021;20(6):42-51

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..... 2021;20(6):34-40

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..... 2021;20(6):14-23

Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона..... 2021;20(4):19-25

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О.
Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей ..... 2021;20(8):7-15

Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта ..... 2021;20(4):26-31

Карамнова Н. С., Рытова А. И., Швабская О. Б., Шальнова С. А., Максимов С. А., Баланова Ю. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.
Ассоциированы ли потребление алкогольных напитков и характер питания во взрослой популяции? Результаты Российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ ..... 2021;20(4):6-18

Ливзан М. А., Драпкина О. М., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Шепель Р. Н., Викторова И. А., Кузнецова М. В., Мордык А. В., Андреев К. А., Бережной В. Г., Вершинина М. В., Горбенко А. В., Друк И. В., Кореннова О. Ю., Костенко М. Б., Лисичкина А. В., Надей Е. В., Овсянников Н. В., Пузырева Л. В., Толох И. М., Федорин М. М.
Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на неё ..... 2021;20(4):42-51

Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Литинская О. А., Покровская М. С.
Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска..... 2021;20(4):32-41

Практическая кардиология
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..... 2021;20(6):144-156

Пресс-релиз
Актуальные вопросы работы липидных центров на территории Российской Федерации..... 2021;20(1):105-115
Возможности использования антиагрегантов во время и после заболевания COVID-19.
Итоги совещания Совета экспертов..... 2021;20(8):119-122

Согласованное мнение экспертов
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н, Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьёва Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дробижев М. Ю., Ефремов Н. С., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Кривобородов Г. Г., Кульчавеня Е. В., Лила А. М., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Попкова Т. В., Саблин О. А., Соловьева О. И., Суворов А. Н., Тарасова Г. Н., Трухан Д. И., Федотова А. В.
Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус ..... 2021;20(1):121-278
Ткачёва О. Н., Воробьёва Н. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Стражеско И. Д., Виллевальде С. В., Драпкина О. М., Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н. В., Фролова Е. В., Явелов И. С.
Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии ..... 2021;20(3):135-184

Факторы риска
Акимов А. М., Гакова А. А., Кузнецов В. А.
Сравнительный анализ интенсивности табакокурения среди женщин молодого и среднего возрастов одного административного округа г. Тюмени в 1996-2016гг ..... 2021;20(2):50-55
Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Бойцов С. А.
Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза .....2021;20(2):41-49

Цифровые технологии и телемедицина
Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М.
Первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе “машинного обучения” ..... 2021;20(8):91-96

Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях
Михеева Ю. В., Куртасов Д. С., Огурцов П. П., Колединский А. Г.
Госпитальные результаты лечения пациентов с острым коронарным синдромом с применением дистального лучевого доступа ..... 2021;20(7):188-194
Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Ситько И. Г., Шукуров Ф. Б., Шаноян А. С., Драпкина О. М.
Геморрагические осложнения после эндоваскулярных вмешательств и эффективность сосудистых закрывающих устройств ..... 2021;20(7):179-187



Согласно клиническим рекомендациям, главным критерием эффективности терапии ХСН является **снижение госпитализаций и смертности**[1]

EMPHASIS-HF

- **Инспра®** в составе **базовой терапии ХСН снижает:** госпитализацию **на 42%,** смертность **на 24%**[3]

EPHESUS

- Уже **через 30 дней** Инспра® в составе **базовой терапии ХСН после ОИМ** снижает внезапную сердечную смертность **на 37%**[4]

ТЕРАПИЯ ТЕПЕРЬ ДОСТУПНЕЕ[2]



Ценность Инспры

Узнать о наличии препарата и цену можно здесь

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ. Торговое название: Инспра®. **Международное непатентованное название:** эплеренон. **Фармакологические свойства:** эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека, в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов, и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания к применению:** инфаркт миокарда: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ⩽ 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Хроническая сердечная недостаточность: в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса ⩽ 35%). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата; клинически значимая гиперкалиемия; содержание калия в сыворотке крови в начале лечения > 5,0 ммоль/л; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлда–Пью); одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например: итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона; редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. Опыта применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется. С осторожностью: сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (КК < 50 мл/мин); одновременное применение эплеренона и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II; сильных индукторов изофермента CYP3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или такролимуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимально терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с эплереноном. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: сведений о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперкалиемия, гипертриглицеридемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, обморок, головокружение, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, кашель, диарея, тошнота, запор, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах ног, мышечно-скелетные боли, нарушение функции почек. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой, 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере; по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. По 10 таблеток в блистере: по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Версия краткой инструкции от 09.06.2018. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Инспра® ЛСР-004052/10

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

1. Клинические рекомендации и МЗ РФ. «Хроническая сердечная недостаточность» 2020. **2.** https://www.asna.ru/ от 13.11.2021. **3.** Zannad F. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 1(364): 11–21. **4.** Pitt B. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2005; 3(46): 25–312E.

VIATRIS

PP-INS-RUS-0302 29.11.2021

ООО «Пфайзер»*: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00.
*Юридическое лицо ООО «Пфайзер» входит в группу компаний «Viatris».

Служба медицинской информации:
Medinfo.Russia@Pfizer.com. Доступ к информации о рецептурных препаратах на сайте: www.pfizermedinfo.ru

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 30.11.2001г. (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 8'2021 Часть 3

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

Заместители главного редактора
Голухова Е. З. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6252-0322
Карпов Ю. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1480-0458
Шальнова С. А. (Москва, Россия) д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-2087-6483

Ответственный секретарь
Кутишенко 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
Галявич 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
Джиоева 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
Ойноткинова 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 *Метельская В. А.* (Москва, Россия)
Корректор *Чекрыгина Л. Л.* (Москва, Россия)
Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.* (Москва, Россия)
Шеф-редактор *Родионова Ю. В.* (Москва, Россия)

Адрес Редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru
Тел. +7 (499) 553 67 78

Издательство: ООО "Силицея-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 8'2021 Part 3

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

Deputy Chief Editors
Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-6252-0322
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-1480-0458
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2087-6483

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

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

Editorial Board
Josef S. Alpert (Tuson, 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. Buziashvili (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

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3172.
doi:10.15829/1728-8800-2021-3172
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2

Рабочая группа: Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю.*, Авдеев С. Н., Бойцов С. А., Иванова Е. С., Каприн А. Д., Куняева Т. А., Лавренова Е. А., Ливзан М. А., Маев И. В., Раковская Ю. С., Самородская И. В., Чесникова А. И., Шепель Р. Н.

Методические рекомендации утверждены на заседании ученого совета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 10 от 19.10.2021г).

Цель настоящих рекомендаций — обеспечить врачей первичного звена здравоохранения научно-обоснованными алгоритмами осуществления диспансерного наблюдения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в том числе с применением телемедицинских технологий.

Организация и проведение качественного диспансерного наблюдения является важнейшей задачей, направленной как на снижение рисков развития осложнений ХНИЗ, так и снижение общей смертности, особенно в современных условиях пандемии COVID-19. Методические рекомендации содержат клинические аспекты диспансерного наблюдения, общие принципы тактики ведения пациентов с различными ХНИЗ в условиях COVID-19, кроме того, представлены краткие чек-листы с вариантами опроса пациентов с различными ХНИЗ, рассмотрены актуальные аспекты взаимодействия лекарственных средств, используемых в терапии ХНИЗ с противовирусными препаратами.

Методические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, терапевтов-участковых, врачей общей практики (семейных врачей), а также врачей других специальностей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Ключевые слова: амбулаторно-поликлиническая помощь, хронические неинфекционные заболевания, COVID-19, методические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/12-2021
Принята к публикации 02/12-2021

CC BY 4.0

Для цитирования: Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н., Бойцов С. А., Иванова Е. С., Каприн А. Д., Куняева Т. А., Лавренова Е. А., Ливзан М. А., Маев И. В., Раковская Ю. С., Самородская И. В., Чесникова А. И., Шепель Р. Н. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3172. doi:10.15829/1728-8800-2021-3172

Текст опубликован: Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н. и др. Временные методические рекомендации. Версия 2. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021 г., 72 с. ISBN 978-5-6046966-2-0.

Обе публикации имеют равноправную силу. Публикации могут различаться стилем оформления.

The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2

Working group: Drapkina O. M., Drozdova L. Y.*, Avdeev S. N., Boytsov S. A., Ivanova E. S., Kaprin A. D., Kunaeva T. A., Lavrenova E. A., Liusan M. A., Maev I. V., Rakowskaya J. S., Samorodskaya I. V., Chesnikova A. I., Shepel R. N.

Guidelines were approved at the meeting of the academic council of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow (Protocol No. 10 of 19.10.2021).

The aim of these guidelines is to provide primary care physicians with scientifically based algorithms for the implementation of dispensary monitoring in patients with chronic non-communicable diseases in the conditions of the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic, including the use of telemedicine technologies.

The organization and conduct of high-quality medical follow-up are the most important tasks aimed at both reducing the risks of developing complications of chronic non-communicable diseases and reducing overall mortality, especially in the current conditions of the COVID-19 pandemic. The guidelines contain clinical aspects of dispensary

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: lydrozdova@gmail.com

follow-up, general principles of tactics for managing patients with various chronic non-communicable diseases in COVID-19 conditions, in addition, brief checklists with options for interviewing patients with various chronic non-communicable diseases are presented, topical aspects of the interaction of drugs used in the treatment of chronic non-communicable diseases with antiviral drugs are considered.
The guidelines are intended for general practitioners, district therapists, general practitioners (family doctors), as well as doctors of other specialties providing primary health care.
Keywords: outpatient care, chronic non-communicable diseases, COVID-19, methodological recommendations.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: lydrozdova@gmail.com

Received: 01/12-2021
Accepted: 02/12-2021

For citation: Drapkina O. M., Drozdova L. Y., Avdeev S. N., Boytsov S. A., Ivanova E. S., Kaprin A. D., Kunaeva T. A., Lavrenova E. A., Liusan M. A., Maev I. V., Rakowskaya J. S., Samorodskaya I. V., Chesnikova A. I., Shepel R. N. The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3172. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3172

The text is published: The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. Drapkina O. M., Drozdova L. Y., Avdeev S. N., et al. M.: FSBI “NMIC TPM” Ministry of Health of Russia, 2021, 72 p. ISBN 978-5-6046966-2-0.

Both publications are equally valid. Publications may differ in the design style.

Оглавление

1. Введение..... 248
2. Профилактика развития COVID-19 248
2.1. Источник, пути и факторы передачи вируса, вызывающего COVID-19 248
2.2. Неспецифическая профилактика развития COVID-19 248
2.3. Профилактика для медицинских работников 250
2.4. Специфическая профилактика развития COVID-19 (вакцинация) 252
3. Диспансерное наблюдение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19 253
3.1. Организационные аспекты проведения диспансерного наблюдения 253
3.1.1. Общие положения 253
3.1.2. Критерии целесообразности госпитализации пациента с диагностированной COVID-19 и ХНИЗ 254
3.2. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях пандемии COVID-19 255
3.2.1. Особенности ведения пациентов с ССЗ, находящихся на амбулаторном лечении по поводу COVID-19, в том числе после выписки из стационара, а также ДН в условиях пандемии COVID-19 255
3.2.2. Артериальная гипертония 257
3.2.3. Стабильная ишемическая болезнь сердца 258
3.2.4. Сердечная недостаточность 259
3.2.5. Фибрилляция и/или трепетание предсердий 262
3.2.6. Нарушения ритма сердца (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии на фоне эффективной профилактической антиаритмической терапии) 263
3.3. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания в условиях пандемии COVID-19 264
3.3.1. Общие положения 264
3.3.2. Хроническая обструктивная болезнь легких 264
3.3.3. Бронхиальная астма 267
3.4. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с предиабетом и сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 268
3.4.1. Предиабет 268
3.4.2. Сахарный диабет 2 типа 270
3.5. Основные принципы оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи по профилю “Терапия” онкологическим пациентам в условиях пандемии COVID-19 275
3.6. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с болезнями органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19 276
4. Особенности диспансерного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19 282
4.1. Общие вопросы 282
4.2. Критерии выписки пациента с COVID-19 из стационара 282
4.3. Транспортировка больных COVID-19 из стационара 283
4.4. Экспертиза временной нетрудоспособности при COVID-19 283
4.5. Медицинская помощь на амбулаторном этапе 284
4.6. Клинические ситуации при пневмонии COVID-19, требующие особого внимания 284
4.7. Респираторная реабилитация 284
4.8. Алгоритмы диспансерного наблюдения при пневмонии, вызванной COVID-19 286
4.8.1. Пациенты, которые в стационаре нуждались в реанимации или интенсивной терапии в связи с тяжелой пневмонией 286
4.8.2. Пациенты с перенесенной пневмонией COVID-19 легкой или среднетяжелой степени тяжести, которые не нуждались в лечении в ОРИТ (в том числе пациенты, которые проходили лечение амбулаторно) 287
5. Заключение 287
6. Список литературы 288
7. Список использованных сокращений 289
8. Состав Рабочей группы 290

1. Введение

С декабря 2019г новая коронавирусная инфекция (COVID-19) обрушилась на весь мир, в результате чего Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию. По состоянию на 01 декабря 2021г COVID-19 поразила >262 млн человек, число заболевших в России превысило 9 млн. Международные данные свидетельствуют, что у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями с большей вероятностью развивается тяжелое течение COVID-19. С плохим прогнозом COVID-19 ассоциировано наличие у пациентов сахарного диабета (СД), артериальной гипертонии (АГ), цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Необходимо отметить, что пациенты с этими заболеваниями, а также с онкологическими заболеваниями, составляют IIIА группу здоровья, и, по данным диспансеризации или профилактического медицинского осмотра 2020г, к этой группе были отнесены 60% граждан.

Важно подчеркнуть, что временные ограничения, связанные с получением плановой помощи, могут приводить как к более поздней обращаемости в случае развития жизнеугрожающих состояний, так и к росту госпитализаций, например, по причине наличия АГ или СД, что было выявлено зарубежными экспертами в результате предыдущих эпидемий, которые не затронули такое большое количество населения.

Таким образом, необходимо отметить, что организация и проведение диспансерного наблюдения (ДН) пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) является важнейшей задачей, направленной как на снижение смертности пациентов с ХНИЗ и COVID-19, так и на уменьшение числа осложнений. Следует иметь в виду, что в настоящее время нет никаких доказательств эффективности и обоснованности предлагаемой тактики ведения. Ввиду отсутствия точных данных, на основании которых можно определить оптимальный подход к применению терапии, предлагается проводить стратификацию рисков и возможной пользы отдельных мер с учетом местных условий и ресурсов.

2. Профилактика развития COVID-19

2.1. Источник, пути и факторы передачи вируса, вызывающего COVID-19

Основным источником возбудителя COVID-19 является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Период заразности предположительно включает инкубационный период (до 14 дней) и период заболевания.

Согласно данным, имеющимся на сегодняшний день, механизм передачи вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, среди людей — аэрозольный (аспирационный). Путями передачи SARS-CoV-2 являются: воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный.

Передача воздушно-капельным путем происходит при тесном контакте (в пределах 1-2 м) человека с человеком, имеющим респираторные симптомы. При кашле и чихании источник возбудителя инфекции создает вокруг себя аэрозоль с каплями респираторного секрета, содержащего вирусные частицы. При контакте с источником возбудителя инфекции у восприимчивого лица происходит контаминация слизистой оболочки (рот и нос) или конъюнктивы (глаза) вирусом.

Контактный путь передачи может реализовываться при взаимодействии восприимчивого лица с предметами, контаминированными вирусом, в непосредственной близости от инфицированного человека (внешняя обстановка, предметы быта, а также изделия медицинского назначения, использовавшиеся в лечебно-диагностическом процессе у пациента, например, пульсоксиметр, стетоскоп, термометр). Также контактный путь осуществляется во время рукопожатий и при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком (например, осмотр пациента медицинским работником без использования средств индивидуальной защиты (СИЗ)).

В условиях аэрозольного механизма возможна реализация воздушно-пылевого пути передачи, так, имеются данные о сохранении жизнеспособности SARS-CoV-2 до 3 суток в результате высыхания более крупных капель слизи, оседании их на различных объектах окружающей среды, где возбудитель также может присутствовать в частичках пыли. Они могут подниматься в воздух (вторичный или пылевой аэрозоль), оставаться в воздухе в течение длительного времени и переноситься на расстояние, превышающее 1 м.

В отношении вируса SARS-CoV-2 риск передачи увеличивается при конкретных лечебно-диагностических манипуляциях, когда выполняются аэрозоль-генерирующие процедуры.

Курящие подвержены более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и летального исхода. Курение усугубляет тяжесть заболевания и увеличивает риск смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19. Человек, подвергающийся вторичному воздействию табачного дыма, может быть уязвим к заражению COVID-19 в равной степени с курящим. Таким образом, лечение никотиновой зависимости одна из основных задач при ведении пациента COVID-19.

2.2. Неспецифическая профилактика развития COVID-19

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на пре-

дотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся или находившихся в контакте с больным человеком), к ним относятся:

• ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами;

• соблюдение режима самоизоляции;

• соблюдение дистанции от 1,5 до 2 метров;

• использование мер социального разобщения (временное прекращение работы предприятий общественного питания, розничной торговли (за исключением торговли товарами первой необходимости), переход на удаленный режим работы, перевод на дистанционное обучение образовательных организаций;

• соблюдение правил личной гигиены:

— обработка/мытье рук, с использованием антисептических средств на спиртовой основе или мыла и воды, особенно тщательно перед принятием пищи;

— при посещении общественных мест необходимо воздерживаться от прикосновения к лицу, в том числе — области рта, носа и глаз, немытыми руками;

— при использовании резиновых перчаток при посещении общественных мест важно помнить об их обработке антисептическими спиртосодержащими средствами, а также о недопущении касания ими лица. При снятии перчатки выворачиваются наизнанку и выбрасываются в контейнер для мусора с крышкой, после чего производится обработка рук спиртосодержащим антисептиком или водой с мылом;

— при кашле и чихании следует прикрывать рот и нос сгибом локтя или салфеткой, после чего салфетка сразу выкидывается в контейнер для мусора с крышкой и производится обработка рук спиртосодержащим антисептиком или водой с мылом.

• использование средств индивидуальной защиты органов дыхания (одноразовые медицинские маски, респираторы). Пользуясь маской, следует знать правила использования и утилизации одноразовых медицинских масок. Перед тем как надеть маску, необходимо вымыть руки с мылом или произвести обработку рук спиртосодержащим средством. Надев маску, следует проверить, что она закрывает нос и рот, плотно прилегает к лицу. Во время использования нужно остерегаться касаний маски, в случае прикосновения производится обработка рук спиртосодержащим средством или промыванием водой с мылом. Длительность ношения медицинской маски должна составлять 2 часа, после чего ее заменяют на новую. Снятие маски осуществляется путем удерживания резинок сзади (не прикасаясь к передней части маски). Маска сразу же выбрасывается в закрывающийся контейнер для отходов, руки обрабатываются спиртосодержащим средством или промыванием водой с мылом.

• проведение дезинфекционных мероприятий;

• использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;

• своевременное обращение пациента в медицинские организации в случае появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ);

• другие мероприятия в соответствии с нормативными и методическими документами по борьбе с COVID-19.

Еще одним элементом неспецифической профилактики является соблюдение правил обработки продуктов перед употреблением, в том числе промывание овощей, фруктов и зелени в мыльном растворе и тщательное ополаскивание в проточной воде, а также обязательная термическая обработка продукции животного происхождения. Перед подготовкой и приемом пищи необходимо тщательно вымыть руки с мылом.

Большое значение имеют такие способы укрепления неспецифической резистентности организма к инфекции, как **поддержание здорового образа жизни**: правильное питание (включающее потребление не <400-500 г овощей и фруктов в день, достаточное количество цельнозерновых продуктов, рыбы, не >5 г соли в день), физическая активность (не <30 минут в день), отказ от вредных привычек, правильный распорядок дня, включая сон, продолжительностью 7-8 часов.

Противоэпидемические мероприятия при COVID-19 проводятся в отношении источника инфекции (больного человека и бессимптомного носителя), механизма передачи возбудителя инфекции, а также восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Мероприятия в отношении источника инфекции:

• диагностические;

• лечебные;

• изоляционные, включая госпитализацию по клиническим и эпидемиологическим показаниям, с использованием специального транспорта и соблюдением маршрутизации в медицинские организации.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции:

• очаговая дезинфекция: текущая и заключительная;

• соблюдение правил личной гигиены (мытье рук, использование антисептиков, медицинских масок, перчаток);

• использование СИЗ для медработников;
• обеззараживание и утилизация медицинских отходов класса В.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:

• экстренная профилактика;
• режимно-ограничительные мероприятия, включая клиническое наблюдение и карантин;
• обследование на SARS-CoV-2 при появлении клинических признаков инфекции.

Мероприятия, направленные на предупреждение распространения COVID-19, включают:

• мониторинг заболеваемости;
• лабораторный мониторинг (слежение за циркуляцией и распространением возбудителя);
• мониторинг напряженности иммунитета среди переболевших лиц, среди групп риска и среди всего населения;
• сбор и анализ полученной информации;
• эпидемиологическую диагностику;
• прогнозирование;
• оценку эффективности проводимых мероприятий;
• гигиеническое воспитание населения.

Гигиеническое воспитание населения как метод профилактики COVID-19 включает:

• предоставление населению подробной информации о COVID-19, основных симптомах заболевания и мерах профилактики с использованием средств массовой информации, листовок, плакатов, бюллетеней, проведение индивидуальной беседы с пациентом и др.;
• разъяснение правил ношения масок для защиты органов дыхания, применение дезинфицирующих средств, включая индивидуальные антисептические средства;
• разъяснение необходимости соблюдения социальной дистанции (1,5-2 м от человека) в период подъема заболеваемости;
• доведение до организованных коллективов взрослых и детей правил организации деятельности в период подъема заболеваемости COVID-19.

К группам риска заболевания COVID-19 относятся:

— люди в возрасте 65 лет и старше;
— больные хроническими заболеваниями, особенно сердечно-сосудистыми (ССЗ), морбидным ожирением, СД;
— беременные женщины;
— работники медицинских организаций.

2.3. Профилактика для медицинских работников

Медицинские работники должны принять дополнительные меры предосторожности, чтобы защитить себя и предотвратить передачу инфекции в медицинских учреждениях.

Важнейшими компонентами профилактики для медицинских работников, имеющих риски инфицирования, являются:

• использование СИЗ: маска/респиратор, халат/костюм, шапочка, перчатки, очки/экран;
• проведение дезинфекционных мероприятий;
• обеззараживание и уничтожение медицинских отходов класса В.

Медицинский работник обследуется 1 раз в неделю на COVID-19 (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа), при наличии симптомов — он изолируется на дому (по состоянию здоровья) с приемом средств экстренной профилактики (профилактическое лечение).

СИЗ однократного применения (медицинские маски, респираторы, одноразовые комбинезоны, халаты, бахилы, перчатки) повторному применению не подлежат, подвергаются обеззараживанию и удалению в соответствии с требованиями к медицинским отходам класса В.

Изделия многократного применения (защитные очки, защитный экран, маска полнолицевая) обеззараживаются путем протирания каждые 2-3 часа (при загрязнении — немедленно) с использованием спиртосодержащих дезинфекционных средств с концентрацией спирта этилового не <70%, изопропилового — не <60%. После использования защитные очки (экран) обеззараживаются способом двукратного протирания или погружением в 70% этиловый спирт на 30 минут. После обеззараживания защитные очки, защитный экран промываются теплой водой с любым моющим средством и высушиваются в положении, обеспечивающем свободный сток воды.

При обеззараживании многоразовой защитной одежды следует учитывать рекомендации производителя с тем, чтобы изделия в процессе обеззараживания не потеряли свои потребительские, в первую очередь защитные, свойства. Защитную одежду, находящуюся на складах длительного хранения, перед эксплуатацией, при необходимости, стирают с использованием обычных моющих средств.

При этом многоразовая защитная одежда (маска, халат, шапочка, косынка), изготовленная из термоустойчивых (хлопчатобумажных) тканей, подлежит обеззараживанию способом погружения в раствор дезинфицирующего средства или автоклавированием. После обеззараживания одежду стирают с использованием обычных моющих средств при температуре не ниже 60°С.

Режимами обеззараживания для многоразовой защитной одежды, изготовленной из хлопчатобумажных тканей, являются в основном следующие:

• замачивание в растворе кислородактивных хлорактивных дезинфицирующих средств, например, 3% перекись водорода с 0,5% моющего сред-

ства при начальной температуре раствора не ниже 50°С (60 минут), 0,5% раствор гипохлорита натрия при начальной температуре раствора не ниже 50°С (30 минут);

• кипячение в 2% растворе кальцинированной соды — 30 минут;

• автоклавирование в паровом стерилизаторе водяным насыщенным паром под давлением 1,1 кгс/см^2 (0,11 Мпа), (120+2)°С, экспозиция 45 минут.

Многоразовая защитная одежда из нетканых материалов (комбинезоны, костюмы) подлежит обеззараживанию с учетом рекомендаций производителя, изложенных в инструкции по их применению, как правило, следующими способами:

• погружением в растворы кислородактивных, хлорактивных дезинфицирующих средств, в соответствии с инструкцией по применению (например, 3% перекись водорода с 0,5% моющего средства);

• автоклавированием в паровом стерилизаторе водяным насыщенным паром под давлением 1,1 кгс/см^2 (0,11 МПа), (120+2)°С, экспозиция 45 минут.

После каждого цикла обработки многоразовой защитной одежды и СИЗ проводится визуальный контроль их целостности, включая швы и соединения.

Не подлежащая дальнейшему использованию многоразовая защитная одежда обеззараживается в соответствии с требованиями к медицинским отходам класса В.

Все виды работ с дезинфицирующими средствами следует выполнять во влагонепроницаемых перчатках одноразовых (при медицинских манипуляциях) или многократного применения. Дезинфицирующие средства хранят закрытыми в специально отведенном сухом прохладном и затемненном месте. Меры предосторожности при проведении дезинфекционных мероприятий изложены для каждого конкретного дезинфицирующего средства в инструкции по его применению.

Респираторы или фильтрующие полумаски — это СИЗ органов дыхания, предназначенные для снижения риска инфицирования медицинских работников, работающих в условиях высокого риска распространения инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. Имеются основания полагать, что быстрому распространению COVID-19 способствует то, что вирус передается не только при непосредственном контакте с источником инфекции и воздушно-капельным путем (через крупные капли), как большинство ОРВИ, но и в существенной степени через инфекционные аэрозоли (инфицированный воздух). Поэтому применение респираторов со степенью защиты не ниже FFP2 (Filtering Face Piece — фильтрующая полумаска, одноразовый респиратор — класс защиты, обеспечивающий фильтрацию 94% твердых и жидких частиц в ходе проведения испытаний) в зонах высокого риска инфицирования обязательно для медицинского персонала, занятого оказанием медицинской помощи больным COVID-19.

Принцип работы респиратора состоит в высокоэффективной фильтрации выдыхаемого воздуха, благодаря которой резко снижается риск проникновения в дыхательные пути, в том числе в терминальные бронхиолы и альвеолы, инфекционного аэрозоля (стойкой взвеси в воздухе мельчайших частиц, содержащих жизнеспособные патогенные микроорганизмы).

Для обеспечения максимальной защиты при использовании респиратора необходимо помнить правила его надевания. Правильное надевание — наиболее важное условие эффективности его применения для защиты от инфицирования. Правильное надевание абсолютно необходимо для обеспечения максимально герметичного прилегания краев полумаски респиратора к лицу для исключения возможности утечки неотфильтрованного инфицированного воздуха в зону дыхания, минуя высокоэффективный фильтр, каковым и является полумаска респиратора. Крайне важно ознакомиться и тщательно каждый раз выполнять требования инструкции по правилам, указанным в упаковке респиратора.

После каждого надевания респиратора перед входом в зону высокого риска инфицирования необходимо проводить его проверку на утечку: сделать 2-3 форсированных вдоха-выдоха, при этом убедиться, что отсутствует подсос и выход воздуха по краям респиратора, а на вдохе респиратор плотно прижимается к лицу без утечки воздуха по краям. Если при этом выявлена утечка воздуха под полумаску, нужно повторно проверить правильность надевания респиратора.

Длительность использования респиратора в течение рабочего дня ограничена только гигиеническими соображениями (необходимость приема пищи, появление избыточной влажности под полумаской при высокой температуре воздуха и т.п.), поскольку эффективность фильтрации со временем только повышается при условии, что респиратор не поврежден и обеспечивает хорошее прилегание к лицу.

Безопасное снятие респиратора необходимо для исключения риска инфицирования с наружной поверхности респиратора в результате ее контакта с кожей в случае, если она контаминирована инфицированными биологическими жидкостями. Респиратор снимают в перчатках за резинки (сначала снимая нижнюю резинку, затем верхнюю), не касаясь наружной и внутренней поверхностей полумаски респиратора.

Обеззараживание и/или обезвреживание используемых респираторов проводится в соответствии с требованиями к медицинским отходам класса В.

Важно исключить ношение респиратора на шее или лбу во время перерывов в работе.

Повторное использование респиратора тем же медицинским работником в условиях оказания помощи больным с COVID-19 возможно при выполнении следующих условий:

1. Респиратор физически не поврежден;
2. Респиратор обеспечивает плотное прилегание к лицу, исключающее утечку воздуха под полумаску;
3. Респиратор не создает избыточного сопротивления дыханию из-за повышенной влажности;
4. Респиратор не имеет видимых следов контаминации биологическими жидкостями.

Если, по крайней мере, одно из вышеперечисленных условий не выполняется, безопасное повторное использование такого респиратора невозможно, и он подлежит обеззараживанию и/или обезвреживанию с последующим захоронением или уничтожением в соответствии с требованиями к медицинским отходам класса В.

Если предполагается повторное использование респиратора, его маркируют инициалами пользователя, дезинфицируют ультрафиолетовым бактерицидным облучением (УФБИ), дают полностью высохнуть, если респиратор влажный, и до использования хранят в бумажном пакете или салфетке.

Допустимо применение УФБИ для обеззараживания наружной поверхности использованных респираторов и их повторного использования. УФБИ, не проникая глубоко внутрь фильтрующего материала, эффективно обеззараживает его облучаемую поверхность, резко снижая риск контактного инфицирования. Для обеззараживания поверхности респиратора его оставляют в тщательно расправленном виде наружной поверхностью вверх по направлению к УФБИ облучателю открытого типа с суммарным бактерицидным потоком излучения не ниже 100 Вт на расстоянии не >2 метра от него не менее, чем на 10 минут. Суммарной дозы УФБИ достаточно для надежного обеззараживания незатененной поверхности фильтрующей полумаски для безопасного повторного ее использования при соблюдении вышеперечисленных стандартных мер предупреждения контактного инфицирования.

Использованные респираторы нельзя мыть, механически чистить, обрабатывать дезинфектантами, обеззараживать высокими температурами, паром и т.д. Между периодами повторного использования респиратор должен храниться в расправленном виде в сухом чистом месте (в салфетке или бумажном пакете с инициалами пользователя). Передача респиратора для использования другим человеком не допускается.

Использование поверх правильно надетого респиратора медицинской (хирургической) маски позволяет резко снизить вероятность контаминации наружной поверхности респиратора биологическими жидкостями. При этом после каждого снятия респиратора маска должна быть сброшена в контейнер для отходов класса В, а респиратор может использоваться повторно.

В целях обеззараживания воздуха дезинфекция проводится дезинфицирующими средствами, применяются бактерицидный облучатель или другое устройство для обеззараживания воздуха и/или поверхностей для дезинфекции воздушной среды помещения. Количество необходимых облучателей рассчитывается в соответствии с инструкцией по их применению на кубатуру площади, на которой они будут установлены.

Применение максимально возможных режимов естественной вентиляции (постоянного максимально возможного проветривания) позволяет достичь резкого снижения концентрации инфекционного аэрозоля в воздухе помещений и, соответственно, резко снизить риск распространения инфекций через воздух.

Медицинские отходы, в том числе биологические выделения пациентов (мокрота, моча, кал и др.), относятся к чрезвычайно эпидемиологически опасным отходам класса В и подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции)/обезвреживанию физическими методами (термические, микроволновые, радиационные и др.), для чего в медицинской организации необходимо предусмотреть наличие специализированной установки, работающей с использованием таких методов.

2.4. Специфическая профилактика развития COVID-19 (вакцинация)

В Российской Федерации в настоящее время для вакцинации против COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины:

- комбинированная векторная вакцина (“ГамКОВИД-Вак”), дата регистрации 11.08.2020;
- комбинированная векторная вакцина (“ГамКОВИД-Вак-Лио”), дата регистрации 25.08.2020;
- вакцина на основе пептидных антигенов (“ЭпиВакКорона”), дата регистрации 13.10.2020;
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (“КовиВак”), дата регистрации 19.02.2021;
- вакцина для профилактики COVID-19 (“Спутник Лайт”), дата регистрации 06.05.2021.

В день проведения вакцинации пациент должен быть осмотрен медицинским работником с обязательным измерением температуры тела. В случае повышения температуры тела >37°С вакцинацию не проводят. После введения вакцины пациент должен находиться под наблюдением медицинского работника в течение 30 минут.

В Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям определены категории граждан с учетом приоритетности получения вакцины против COVID-19. В приоритетном порядке также рекомендуется вакцинировать лиц старше 60 лет, не имеющих противопоказаний к вакцинации.

При подготовке к вакцинации против COVID-19 проведение лабораторных исследований на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 не является обязательным. Вместе с тем лица, имеющие положительные результаты исследования на наличие иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2, полученные вне рамок подготовки к вакцинированию, не прививаются. Исследование биоматериала из носо- и ротоглотки методом ПЦР (или экспресс-тестом) на коронавирус SARS-CoV-2 проводится только при наличии контакта с больными инфекционными заболеваниями в течение последних 14 дней, а также при наличии какого-либо симптома заболевания в течение последних 14 дней.

С 18.01.2021г в Российской Федерации проводится массовая вакцинация населения против COVID-19.

В многочисленных исследованиях показано, что >80% вируснейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа рекомендуется определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD антител).

3. Диспансерное наблюдение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

3.1. Организационные аспекты проведения диспансерного наблюдения

3.1.1. Общие положения

Пандемия COVID-19 оказывает серьезное влияние на систему здравоохранения и состояние здоровья людей.

Все страны отмечают снижение числа диагностических процедур, плановых операций и других видов профилактической и лечебной помощи. Например, согласно отчету Epic Health Research Network, частота проведения обследований на выявление рака молочной железы, шейки матки и толстой кишки сократилась на 86-94%, по сравнению с предыдущими годами. Если эта тенденция сохранится, отсроченный скрининг и диагностика могут привести к более поздней диагностике этих видов рака и, как следствие, увеличению частоты более поздних форм болезни и смертности.

Имеются ограниченные данные, информирующие о стратегиях амбулаторной тактики ведения пациентов в условиях пандемии COVID-19, и представленный подход основан на клиническом опыте и онлайн публикациях англоязычных рекомендаций.

В условиях пандемии быстрое внедрение дистанционных технологий обусловлено:

— необходимостью снижения риска распространения инфекции (риск выше при прямом контакте медицинских сотрудников и пациентов);

— высокой потребностью в ресурсах системы здравоохранения и дефицитом СИЗ;

— высоким риском внутрибольничной инфекции (это особенно важно при ослабленной иммунной системе пациентов с ХНИЗ);

— необходимостью сохранения ДН, прежде всего, больных высокого риска развития осложнений (риск увеличения числа госпитализаций и смертности).

Таким образом:

1. Плановое посещение медицинских учреждений во время пандемии COVID-19 следует отложить.

2. Учитывая высокую контагиозность возбудителя, значительную нагрузку на врачей первичного звена в период эпидемии, целесообразным является широкое применение дистанционных технологий амбулаторной тактики ведения пациентов с ХНИЗ в условиях пандемии COVID-19.

3. Телемедицинское консультирование (аудио- или видео-контакты) проводят участковые врачи. При необходимости могут привлекаться врачи кабинетов (отделений) медицинской профилактики, средний медицинский персонал, страховые представители, которые должны передавать информацию участковому врачу, при возможности — врачи кабинетов высокого риска. Также по направлению лечащего врача к выполнению данных функций могут быть привлечены специализированные медицинские организации (центры дистанционного наблюдения), непосредственно осуществляющие дистанционное наблюдение соответствующих показателей здоровья, которые должны передавать информацию участковому (лечащему) врачу.

4. Учитывая высокий риск увеличения числа госпитализаций и смертности в группе больных высокого риска развития осложнений в связи с ХНИЗ, целесообразно особое внимание уделить данной группе пациентов. Для дистанционного ДН больных высокого риска развития осложнений в связи с ХНИЗ целесообразно создать на базе медицинских организаций субъектов Российской Федерации, осуществляющих ДН, функциональные направления (отдельные структуры), за которыми закрепляются врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-кардиологи, непосредственно осуществляющие ДН с использованием телемедицинских технологий, с нор-

мативом прикрепления 2-3 тыс. больных на одного врача.

5. При проведении дистанционного консультирования целесообразно использовать чек-листы, однако вопросы могут быть дополнены с учетом клинической ситуации.

6. Коррекция назначенного лечения (лекарственной терапии) осуществляется дистанционно, включая выписку электронного рецепта на лекарственные препараты.

7. Выполнение плановых исследований следует отложить, если в этом нет острой необходимости.

8. Периодичность дистанционного ДН определяется индивидуально, зависит от течения заболевания, необходимости коррекции терапии, но частота диспансерных осмотров должна быть не реже частоты, обозначенной в "Порядке проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", утвержденном приказом Минздрава России от 29.03.2019г № 173н.

9. По результатам дистанционного консультирования должна заполняться "Контрольная карта диспансерного наблюдения" (форма № 030/у).

10. Если у пациента возникла необходимость в получении дополнительной консультации у участкового врача, он должен сообщить об этом в колл-центр или регистратуру соответствующего учреждения, оказывающего первичную медико-санитарную помощь.

Важно довести до сведения всех пациентов с ХНИЗ, что в условиях пандемии COVID-19 им необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов.

3.1.2. Критерии целесообразности госпитализации пациента с диагностированной COVID-19 и ХНИЗ

1. Высокий риск осложненного течения COVID-19 у пациента или проживающих вместе с ним лиц — независимо от тяжести течения заболевания:

1.1. Наличие у пациента ССЗ, в частности ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), морбидного ожирения, СД, хронической болезни почек, бронхиальной астмы (БА), других хронических бронхолегочных заболеваний.

1.2. Возраст пациента старше 65 лет.

1.3. Беременность.

1.4. Невозможность отселения проживающих совместно с пациентом лиц, относящихся к вышеперечисленным группам риска (лица в возрасте старше 65 лет, а также лица, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, беременные женщины).

2. Тяжелое/среднетяжелое состояние пациента:

2.1. Угнетение сознания (нарушение или замедление глазомоторных, моторных, речевых реакций) или сильное эмоциональное возбуждение[1].

2.2. Появление или усиление выраженности одышки при физической нагрузке.

2.3. Температура тела >38°С.

2.4. Частота дыхательных движений >22/мин.

2.5. Систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление <60 мм рт.ст.

2.6. Олигурия или анурия (диурез <0,5 л/сут.).

2.7. Уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) <93-95%.

2.8. Подтвержденная посредством компьютерной томографии (КТ) пневмония (рентгенологические признаки очаговой инфильтрации легочной ткани в отсутствии терапевтической альтернативы[2]).

2.9. С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови >10 мг/л.

3. Острые состояния, в частности:

3.1. Подозрение на острый коронарный синдром.

3.2. Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА).

3.3. Подозрение на расслоение аорты.

3.4. Подозрение на инсульт.

3.5. Жизнеугрожающие тахи- и брадиаритмии.

3.6. Гипертонический криз.

— решение о необходимости госпитализации пациента принимается врачом на основании комплекса клинико-эпидемиологических данных. В сомнительных случаях приоритет отдается госпитализации пациента;

— к признакам COVID-19 легкой степени тяжести, не требующей обязательной госпитализации, относятся: температура тела <38°С, кашель, слабость, боли в горле в отсутствии хотя бы одного критерия среднетяжелого или тяжелого течения;

— маршрутизация пациентов по поводу обострений и осложнений сердечно-сосудистых, в том числе неврологических и эндокринных, заболеваний осуществляется в профильные отделения с соблюдением правил организации медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19;

[1] У пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут отмечаться другие симптомы поражения центральной и периферической нервной системы (головная боль, головокружение, атаксия, эпиприступы, гипоосмия, офтальмопатия, невралгии, миалгии).

[2] Отсутствие характерных клинико-лабораторных признаков (лихорадка, кашель с мокротой, очаговая крепитация/мелкопузырчатые хрипы в легких, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, лейкоцитоз >10×109/л и/или палочкоядерный сдвиг >10%) не исключает диагноза пневмонии. Тем не менее необходима проверка терапевтической альтернативы, в частности ТЭЛА, требующей маршрутизации пациента в специализированные отделения.

— плановую госпитализацию во время пандемии COVID-19 целесообразно отложить.

Порядок действий в случае принятия решения о госпитализации:

1. Получить согласие пациента на госпитализацию.
2. Вызвать бригаду скорой медицинской помощи.
3. Сообщить диспетчеру о случае COVID-19 и принятом решении о госпитализации пациента.
4. Сообщить руководителю медицинской организации о случае COVID-19 и принятом решении о госпитализации пациента.
5. При тяжелом состоянии больного дождаться приезда бригады скорой медицинской помощи.

Чек-лист оценки показаний к госпитализации пациента с диагностированной COVID-19 и ХНИЗ

Критерии целесообразности госпитализации пациента с диагностированной COVID-19 и ХНИЗ (наличие у пациента)	Есть/нет
Сердечно-сосудистые заболевания, в частности: ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, ХСН	
Морбидное ожирение	
СД	
Хроническая болезнь почек	
БА	
Другие хронические бронхолегочные заболевания	
Возраст старше 65 лет	
Беременность	
Проживание совместно с пациентом лиц из вышеперечисленных групп риска (при невозможности их отселения)	
Угнетение сознания или сильное эмоциональное возбуждение	
Появление/усиление одышки при физической нагрузке	
Температура тела >38°С	
Частота дыхательных движений >22/мин	
Систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление <60 мм рт.ст.	
Олигурия или анурия (диурез <0,5 л/сут.)	
Уровень насыщения крови кислородом <93-95%	
Подтвержденная посредством компьютерной томографии пневмония	
СРБ сыворотки крови >10 мг/л	
Острое состояние/обострение ХНИЗ, требующее госпитализации вне зависимости от наличия COVID-19	

Примечание: наличие хотя бы одного критерия из перечисленных является показанием к рассмотрению вопроса о госпитализации пациента. Окончательное решение принимается врачом на основании комплекса клинико-эпидемических данных.

Сокращения: БА — бронхиальная астма, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.2. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях пандемии COVID-19

3.2.1. Особенности ведения пациентов с ССЗ, находящихся на амбулаторном лечении по поводу COVID-19, в том числе после выписки из стационара, а также ДН в условиях пандемии COVID-19

— согласно соответствующим исследованиям, доля пациентов с COVID-19 с сопутствующими ССЗ, такими как АГ, ИБС и цереброваскулярные заболевания, была больше, чем у пациентов с другими заболеваниями, что позволяет предположить, что пациенты с ССЗ могут быть более восприимчивыми к SARS-CoV-2. Пожилой возраст также был связан с повышенным риском инфицирования и худшим исходом.

— наличие ССЗ ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. По данным российского Регистра острого коронарного синдрома почти у половины больных с острой коронарной недостаточностью первым проявлением ИБС является инфаркт миокарда. Поэтому можно предполагать, что только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным. В связи с этим пациенты с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска должны быть обследованы с целью как можно более раннего выявления стабильной ИБС и назначения соответствующей терапии, включая антиагрегантную. Пациентам, получающим антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию по поводу основных состояний, следует продолжать прием этих лекарств, если им поставлен диагноз COVID-19 (AIII).

Пациенты с COVID-19, находящиеся на амбулаторном лечении:

— не госпитализированным пациентам с COVID-19 не следует начинать антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию для предотвращения венозной тромбоэмболии или артериального тромбоза, если у пациента нет других показаний для терапии или он не участвует в клинических испытаниях (AIII);

— целесообразно организовать наблюдение пациентов с ССЗ **в кабинетах высокого риска**, помощь в которых может оказывать врач-кардиолог или врач-терапевт, обладающий широким опытом ведения пациентов с кардиологической патологией;

— при необходимости в период пандемии COVID-19 **обеспечить дистанционное консультирование пациентов с ССЗ** (аудио- или видео-контакты) с использованием чек-листов для унификации дистанционного опроса и привлечением средне-

го медицинского персонала. Необходимо сохранить периодичность дистанционного ДН согласно "Порядку проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Приказ Минздрава России от 29.03.2019 № 173н);

— наблюдение пациентов с АГ высокого и очень высокого риска рекомендуется проводить с использованием дистанционных технологий, в том числе дистанционного мониторинга артериального давления (АД);

— рекомендовано отложить любое исследование, которое напрямую не повлияет на выбор тактики ведения пациента. Решение о выполнении исследования должно основываться на индивидуальной оценке риска с учетом клинического статуса пациента. Предпочтительно выполнять исследования дистанционно;

— необходимо рассмотреть более широкое внедрение выписки электронных рецептов и контролируемую реализацию рецептурных предписаний;

— пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны продолжить лечение, назначенное по поводу ССЗ. Обращаем внимание, что в настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом препаратов для лечения ССЗ и вероятностью заражения COVID-19;

— при выборе этиотропного лечения пациентам с COVID-19, согласно временным методическим рекомендациям от 14.10.2021г, из рекомендованных препаратов (фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и интерферон-альфа) при наличии ССЗ предпочтение следует отдавать **ремдесивиру**, который имеет благоприятный профиль безопасности (частота нежелательных явлений у пациентов, получавших ремдесивир в клинических исследованиях, не отличалась от таковой в группе стандартной терапии);

— учитывая, что пациенты с ССЗ, как правило, получают комбинированную фармакотерапию, при назначении препаратов для лечения COVID-19 необходимо помнить о возможных лекарственных взаимодействиях, информация о которых размещена на сайте https://www.covid19-druginteractions.org/;

— у пациентов с COVID-19 могут развиваться нарушения системы гемостаза вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления, что повышает риск тромботических осложнений и определяет необходимость использования антитромботических препаратов.

У пациентов с COVID-19 рекомендуется определять уровень D-димера в крови, уровень фибриногена, выполнять развернутый общий анализ крови с оценкой количества тромбоцитов в динамике. Профилактику тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей/ТЭЛА с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина следует рассматривать для больных со среднетяжёлой формой COVID-19, которые **в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений**, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием (ЗНО), крупной операцией или травмой в предшествующий месяц, антифосфолипидным синдромом, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, мутации в гене фактора V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА (возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системные заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/приём оральных контрацептивов).

При отсутствии низкомолекулярного гепарина можно рассмотреть вопрос о применении прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки). При амбулаторном назначении антикоагулянтов следует уделять особое внимание наличию противопоказаний (прежде всего — выраженной почечной недостаточности), во время их использования необходимо повторно оценивать риск и активно искать признаки кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности.

Продленная профилактика у больных с COVID-19 **после выписки из стационара** может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям. В единственном к настоящему времени рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрирована возможность продления профилактики ТГВ/ТЭЛА у больных с COVID-19 при применении ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 35 дней после выписки. Для отбора больных, нуждающихся в продленном использовании профилактических доз антикоагулянтов, рекомендуется использовать модифицированную шкалу IMPROVE VTE с учетом уровня D-димера во время госпитализации.

Продленная профилактика ТГВ (до 30-45 дней после выписки) может быть рекомендована больным пожилого возраста, больным, лечившимся в блоке интенсивной терапии, с активным ЗНО, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, пациентам с сохраняющим-

ся выраженным ограничением подвижности, с концентрацией D-димера в крови, в 2 раза превышающей верхнюю границу нормы.

— пациентам с ССЗ, перенесшим COVID-19, независимо от степени тяжести, рекомендовано внеочередное консультирование с целью оценки возможных сердечно-сосудистых осложнений, необходимости обследования (электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ)) и коррекции терапии;

— нарушения ритма сердца являются частыми осложнениями COVID-19, которые могут сохраняться даже после выздоровления. Наиболее часто встречаются ФП, суправентрикулярная тахикардия, желудочковая тахикардия и атриовентрикулярные блокады. В связи с этим у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19, следует оценить клинические симптомы, необходимость выполнения ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ;

— при отсутствии жалоб и патологических изменений по результатам исследований дальнейшее ДН за пациентами с ССЗ, перенесшими COVID-19, осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 173н.

3.2.2. Артериальная гипертония

Тактика ведения пациентов в амбулаторных условиях:

— коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций;

— у пациентов с АГ и COVID-19 оптимальная антигипертензивная терапия (особенно применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР)) способствует повышению выживаемости больных;

— следует избегать избыточного снижения АД, особенно <110/70 мм рт.ст.

— поскольку не установлен целевой уровень АД для больных COVID-19, следует использовать стандартные целевые уровни АД для пациентов с учётом возраста и коморбидной патологии;

— в связи с важностью применения статинов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым они были назначены ранее, без необоснованного снижения ранее предписанных дозировок, или возобновить прием статинов пациентам, имеющим показания для назначения этих препаратов. Пациентам с COVID-19 при наличии показаний назначить статины, если они не были назначены ранее. С целью минимизации возможного риска лекарственных взаимодействий противовирусных препаратов и препаратов для патогенетической терапии пациентам с COVID-19 при выборе статина из представленных молекул предпочтение следует отдавать питавастатину;

— учитывая накопленный опыт дистанционного наблюдения больных АГ, целесообразно предоставление больным высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений персональных медицинских изделий (телемедицинских тонометров), обеспечивающих беспроводную передачу данных в медицинскую организацию. Предоставление пациенту телемедицинского тонометра может быть обеспечено посредством курьерской доставки, с привлечением волонтеров, а также медицинскими работниками при оказании больному медицинской помощи (при обращении в медицинскую организацию, при оказании медицинской помощи на дому, при выписке из стационара, при оказании скорой помощи). Рекомендации по проведению дистанционного наблюдения больных АГ представлены в “Методических рекомендациях по организации дистанционного наблюдения больных артериальной гипертензией”;

— пациенты с АГ имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19, в связи с этим в приоритетном порядке требуется решение вопроса **о вакцинации** этой категории больных.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с АГ в условиях пандемии COVID-19, в том числе при сочетании с COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
АД (оценить в динамике по данным дневника пациента или удаленного мониторинга АД для лиц очень высокого риска)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышено/понижено	Коррекция терапии*
Частота сердечных сокращений (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышена/понижена	Коррекция терапии
Жалобы на боли в области сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, интенсивность, длительность, частоту, иррадиацию боли Оценить необходимость выполнения ЭКГ, в том числе при физической нагрузке Коррекция терапии*

Жалобы на приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, длительность, частоту аритмии Оценить необходимость выполнения ЭКГ в покое или суточного мониторирования ЭКГ Коррекция терапии*
Другие жалобы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить, какие
Переносимость лекарственной терапии	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходима
Приверженность приему препаратов	Высокая	Продолжить терапию
	Средняя Низкая	Выяснить причину, провести беседу, повысить мотивацию
Пациент получает противовирусные препараты по поводу COVID-19	Нет	Продолжить терапию
	Да	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения артериальной гипертонии, при необходимости — коррекция терапии
Выполнение рекомендаций по немедикаментозным методам лечения (диета, физическая активность)	Да	Продолжить лечение
	Нет	Уточнить причину, дать рекомендации

Примечание: * — если пациент принимает противовирусные препараты, то коррекция терапии проводится с учетом возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.
Сокращения: АД — артериальное давление, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.2.3. Стабильная ишемическая болезнь сердца

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС. Оптимальным является наблюдение таких пациентов в кабинете высокого риска.

Тактика ведения в амбулаторных условиях:

— у пациентов с ИБС высок риск разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении, поэтому рекомендуется продолжить прием препаратов, стабилизирующих бляшки (статины, антиагреганты, блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы);

— при COVID-19 положительный клинический эффект статинов связан с их плеотропным действием (снижением выраженности воспаления, риска тромбообразования, восстановлением функции эндотелия, вазопротективным, иммуномодулирующим, противовирусным, антипролиферативным, антиоксидантным, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)-модулирующим действием), поэтому в рекомендациях по лечению COVID-19 отмечается важность применения статинов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Необходимо продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым они были назначены ранее, без необоснованного снижения ранее предписанных дозировок, или возобновить прием статинов пациентам, имеющим показания для назначения этих препаратов; могут быть назначены статины, имеющие показания к назначению у пациентов с ИБС, в необходимых для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности дозах; как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации может быть использован аторвастатин. В случае, если пациент относится к группе высокого риска лекарственных взаимодействий в связи с сочетанной патологией и получаемой терапией (возраст ⩾65 лет, хроническая болезнь почек ⩾III стадии, тяжелое течение COVID-19), может быть рассмотрено назначение питавастатина;

— статины обладают противовирусной активностью за счет ингибирования основных протеолитических ферментов вируса SARS-CoV-2, сопоставимого с противовирусными и антиретровирусными препаратами (фавипиравиром, нелфинавиром, лопинавиром) при максимально выраженном эффекте питавастатина;

— прием статинов в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг/сут. может быть рекомендован для применения группе пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени и/или желчевыводящих путей, а также на фоне приема противовирусных препаратов. Комбинация статинов с УДХК потенцирует гипохолестеринемическое действие статинов, предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз;

— при назначении противовирусных препаратов необходимо оценить риск лекарственных взаимодействий с учетом приема всех рекомендован-

ных препаратов для лечения ИБС (сайт https://www.covid19-druginteractions.org/);

— в связи с отсутствием достоверных данных о длительности сохранения более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19, следует определить следующую кратность ДН: 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев, далее 1 раз в 3 месяца до года;

— пациенты с ИБС имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19, в связи с этим в приоритетном порядке требуется решение вопроса **о вакцинации** этой категории больных.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с ИБС в условиях пандемии COVID-19, в том числе при сочетании с COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Жалобы на боли за грудиной или в области сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, интенсивность, длительность, частоту, иррадиацию боли Оценить динамику Оценить необходимость выполнения ЭКГ, в том числе при физической нагрузке Коррекция терапии*
Жалобы на одышку	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить выраженность одышки Оценить динамику Коррекция терапии*
Жалобы на приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, длительность, частоту аритмии Оценить необходимость выполнения ЭКГ в покое или суточного мониторирования ЭКГ Коррекция терапии*
Другие жалобы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить, какие
Артериальное давление (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышено/понижено	Коррекция терапии*
Частота сердечных сокращений (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышена/понижена	Коррекция терапии*
Переносимость лекарственной терапии	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходима
Приверженность приему препаратов	Высокая	Продолжить терапию
	Средняя Низкая	Выяснить причину, провести беседу, повысить мотивацию
Пациент получает противовирусные препараты по поводу COVID-19	Нет	Продолжить терапию
	Да	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения ишемической болезни сердца, при необходимости — коррекция терапии
Выполнение рекомендаций по немедикаментозным методам лечения (диета, физическая активность)	Да	Продолжить лечение
	Нет	Уточнить причину, дать рекомендации

Примечание: * — если пациент принимает противовирусные препараты, то коррекция терапии проводится с учетом возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.
Сокращения: ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.2.4. Сердечная недостаточность

Общие рекомендации по тактике ведения:

— пациенты с ХСН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений, поэтому оптимальным является организация наблюдения таких пациентов в кабинете высокого риска;

— медикаментозная терапия сердечной недостаточности не должна прерываться из-за теоретических соображений, а должна основываться на переносимости и клинической картине;

— при развитии COVID-19 пациенты с ХСН должны быть госпитализированы в стационар независимо от тяжести симптомов, с учетом функционального класса, в связи с высокой вероятностью молниеносного развития опасных осложнений;

— необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов. В настоящее время нет

доказательств о рисках применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II при инфицировании SARS-CoV-2;

— не обоснована отмена базовой медикаментозной терапии ((ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов неприлизина, или блокаторов рецепторов ангиотензина II) в комбинации с бета-адреноблокаторами, АМКР и диуретиками при необходимости) у больного стабильной ХСН. Возможна коррекция терапии на период назначения противовирусных препаратов с учетом риска лекарственных взаимодействий и побочных эффектов (сайт https://www.covid19-druginteractions.org/). Отдельные исследования свидетельствуют о возможности применения эплеренона в дополнении к базовой терапии с целью снижения риска госпитализации и сердечно-сосудистой смертности. Эплеренон может применяться при начальной дозировке 25 мг с последующим повышением до максимально рекомендуемой дозы 50 мг 1 раз в сутки;

— необходимо учитывать, что лихорадка любого происхождения существенно влияет на водно-солевой обмен и увеличивает нагрузку на сердце.

Лечебная тактика в случае появления лихорадки:

— парацетамол является предпочтительным жаропонижающим;

— необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и вес пациента, измерять АД сидя и стоя;

— резкое сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного ХСН нецелесообразно, однако употреблении объема >2 литров может привести к нарастанию недостаточности кровообращения;

— при значительном потоотделении и одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности недостаточности кровообращения или гиповолемии;

— повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, поэтому рекомендовано контролировать содержание натрия в крови.

Тактика в случае нарастания одышки у больного ХСН при подозрении на COVID-19:

Усиление одышки может быть связано как с декомпенсацией ХСН, так и с ТЭЛА или развитием дыхательной недостаточности при пневмонии.

Необходимы:

— тщательный сбор эпидемиологического анамнеза;

— выявление лихорадки и оценка респираторных симптомов (ринит, увеличение частоты дыхательных движений, кашель, хрипы);

— рентгенография легких в двух проекциях или ультразвуковое исследование легких, или КТ органов грудной клетки;

— оценка маркеров воспаления (СРБ) и развернутого клинического анализа крови (лимфоцитопения или лейкоцитоз);

— ЭхоКГ.

Оценка уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

При возможности определения уровня NT-proBNP у пациента с нарастающей одышкой может быть рекомендована следующая тактика:

— NT-proBNP ⩾2000 пг/мл — наивысший риск; приоритет для очного осмотра и госпитализации;

— 400⩽ NT-proBNP <2000 пг/мл — пациенты с промежуточным риском, могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности.

Тактика ведения при стабильном течении ХСН:

— медицинские работники, осуществляющие дистанционное консультирование, должны указать на необходимость **продолжить прием всех рекомендованных препаратов**;

— важным является **обучение пациентов** навыкам контроля симптомов заболевания (включая ежедневное взвешивание) и своевременное распознавание симптомов декомпенсации;

— пациенты должны знать, что плановые визиты для консультаций и плановых обследований в период пандемии отложены, но при возникновении необходимости в консультации с лечащим врачом они должны обратиться по телефону в регистратуру (колл-центр) учреждения, оказывающего им первичную медико-санитарную помощь;

— при необходимости — коррекция медикаментозной терапии может осуществляться дистанционно, включая выписку электронного рецепта на лекарственные препараты;

— пациенты с ХСН имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19, в связи с этим в приоритетном порядке требуется решение вопроса **о вакцинации** этой категории больных.

Особенности ведения пациентов с ХСН, перенесших COVID-19:

— **у всех пациентов, перенесших COVID-19,** должна быть **продолжена базовая медикаментозная терапия** ХСН (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, или АРНИ) в комбинации с бета-адреноблокатором, АМКР и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) (диуретик при необходимости). Данная терапия снижает риск повторных госпитализаций, осложнений и смерти;

— после выписки из стационара необходимо обеспечить **дистанционный контакт с пациентом** в течение первых 24-48 часов и далее в плановом порядке через 4 и 8 недель. В зависимости от степени тяжести ХСН следует организовать наблюдение пациентов, перенесших COVID-19, врачом-кардиологом или врачом-терапевтом в соответствии с Приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 173н;

— как можно раньше должна быть начата **физическая реабилитация пациентов с ХСН**, перенесших COVID-19. В план занятий в первую очередь должна быть включена дыхательная гимнастика.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с ХСН в условиях пандемии COVID-19, в том числе при сочетании с COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Жалобы на боли в области сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, интенсивность, длительность, частоту Оценить динамику Оценить необходимость выполнения ЭКГ
Жалобы на одышку	Нет	Продолжить терапию
	При нагрузке В покое	Оценить динамику Коррекция терапии*
Жалобы на приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, длительность, частоту аритмии Оценить необходимость выполнения ЭКГ в покое или суточного мониторирования ЭКГ Коррекция терапии*
Ортопноэ	Нет	Продолжить терапию
	Да	Коррекция терапии*
В каком положении больной находится в постели	Горизонтально	Продолжить терапию
	С приподнятым головным концом (2 подушки)	Оценить динамику Коррекция терапии*
	Сидя	Коррекция терапии*
Изменился ли за последнюю неделю вес	Нет	Продолжить терапию
	Увеличился	Уточнить вес, оценить признаки застоя
Отеки на голенях и/или стопах	Нет	Продолжить терапию
	Да	Коррекция терапии с учетом выраженности отеков
Температура	Нет	Продолжить терапию
	Да	Подозрение на COVID-19, тестирование
Респираторные симптомы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Подозрение на COVID-19, тестирование
Другие жалобы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить, какие
АД (оценить в динамике по данным дневника пациента)	>120 мм рт.ст.	Продолжить терапию
	100-120 мм рт.ст.	Коррекция терапии*
	<100 мм рт.ст.	Коррекция терапии*, оценить показания для госпитализации
Частота сердечных сокращений (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышена/понижена	Коррекция терапии*
Переносимость лекарственной терапии	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходима
Приверженность приему препаратов	Высокая	Продолжить терапию
	Средняя Низкая	Выяснить причину, провести беседу, повысить мотивацию
Пациент получает противовирусные препараты по поводу COVID-19	Нет	Продолжить терапию
	Да	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения ХСН, при необходимости — коррекция терапии
Выполнение рекомендаций по немедикаментозным методам лечения (диета, физическая активность)	Да	Продолжить лечение
	Нет	Уточнить причину, дать рекомендации

Примечание: * — если пациент принимает противовирусные препараты, то коррекция терапии проводится с учетом возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Сокращения: АД — артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.2.5. Фибрилляция и/или трепетание предсердий

Ведение пациентов с ФП и/или трепетанием предсердий (ТП) в условиях пандемии COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций.

При выборе препаратов этиологической направленности пациентам с COVID-19, получающим ПОАК в связи с ФП и/или ТП, необходимо учитывать, что ремдесивир и дабигатран могут потенциально взаимодействовать, что может потребовать коррекции дозы и мониторирования. Вместе с тем ремдесивир слабо взаимодействует с апиксабаном и ривароксабаном, не влияя на экспозицию антитромботических препаратов.

Однако следует учитывать, что в отдельных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что дабигатран не влияет на изоферменты цитохрома P450, и, таким образом, он может представлять собой ПОАК с наименьшим риском лекарственных взаимодействий с терапией, применяемой для лечения COVID-19. В нескольких исследованиях было показано, что при совместном применении дабигатрана с антиретровирусными препаратами, а также ритонавиром/лопинавиром отсутствовали тромбоэмболические события и кровотечения. Исследование, направленное на оценку риска госпитализации по причине поражения печени у 113717 пациентов с ФП после начала приема пероральных антикоагулянтов (антагонисты витамина K, дабигатран, ривароксабан и апиксабан), показало, что после 12 месяцев лечения дабигатран имел самые низкие показатели риска госпитализации по поводу повреждения печени (варфарин 9,0; ривароксабан 6,6; апиксабан 5,6; дабигатран 4,0 на 1000 человеко-лет). Таким образом, для начала пероральной антикоагуляции для предотвращения тромбоэмболических событий после выписки по поводу инфекции COVID-19 следует учитывать некоторые факторы, включая безопасность, эффективность, риск лекарственной гепатотоксичности, функцию печени и почек, простоту лечения.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения
за пациентами с ФП или ТП в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Жалобы на приступы сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, длительность и частоту аритмии Оценить динамику симптомов Оценить необходимость выполнения ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ Оценить необходимость госпитализации Коррекция терапии*
Жалобы на одышку	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить выраженность одышки Оценить динамику Коррекция терапии*
Жалобы на боли в области сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, интенсивность, длительность, частоту Оценить динамику Оценить необходимость выполнения ЭКГ Коррекция терапии*
Другие жалобы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить, какие
АД (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышено/понижено	Коррекция терапии*
Сохраняется ли синусовый ритм (оценить при персистирующей или пароксизмальной формах ФП)	Да	Продолжить терапию
	Нет	Оценить необходимость выполнения ЭКГ или суточного ЭКГ мониторирования Коррекция терапии*
ЧСС (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышена/понижена	Коррекция терапии*
Частота пульса (для пациентов с постоянной формой ФП)	Соответствует ЧСС	Продолжить терапию
	Меньше, чем ЧСС	Оценить наличие и выраженность дефицита пульса Коррекция терапии при необходимости*
Переносимость лекарственной терапии	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходима
Приверженность приему препаратов	Высокая	Продолжить терапию
	Средняя Низкая	Выяснить причину, провести беседу, повысить мотивацию

Пациент получает противовирусные препараты по поводу COVID-19	Нет	Продолжить терапию
	Да	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения ФП или ТП Коррекция терапии при необходимости*

Примечание: * — если пациент принимает противовирусные препараты, то коррекция терапии проводится с учетом возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.
Сокращения: АД — артериальное давление, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.2.6. Нарушения ритма сердца (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии на фоне эффективной профилактической антиаритмической терапии)

— необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов с противовирусными препаратами и антибиотиками, применяемыми для лечения COVID-19, что, в свою очередь, может быть ассоциировано с развитием тахи- и/или брадиаритмий;

— эксперты рекомендуют избегать сочетания антиаритмических препаратов IA, IC, III класса с такими антибактериальными препаратами, как азитромицин, кларитромицин, эритромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, метронидазол, пиперациллин, так как эти препараты способствуют удлинению интервала QT, что связано с повышением риска развития желудочковой тахикардии по типу “пируэт”.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с нарушениями ритма сердца в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Жалобы на приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, длительность и частоту аритмии Оценить динамику симптомов Оценить необходимость выполнения ЭКГ в покое или суточного мониторирования ЭКГ Коррекция терапии*
Жалобы на одышку	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить выраженность одышки Оценить динамику Коррекция терапии*
Жалобы на боли в области сердца	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить характер, интенсивность, длительность, частоту Оценить динамику Оценить необходимость выполнения ЭКГ Коррекция терапии*
Другие жалобы	Нет	Продолжить терапию
	Да	Уточнить, какие
АД (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышено/понижено	Коррекция терапии*
ЧСС (оценить в динамике по данным дневника пациента)	В целевом диапазоне	Продолжить терапию
	Повышена/понижена	Коррекция терапии*
Переносимость лекарственной терапии	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходима
Приверженность приему препаратов	Высокая	Продолжить терапию
	Средняя Низкая	Выяснить причину, провести беседу, повысить мотивацию
Пациент получает противовирусные или антибактериальные препараты по поводу COVID-19	Нет	Продолжить терапию
	Да	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения аритмии
На фоне терапии жалобы на ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния	Нет	Продолжить терапию
	Да	Внеочередной контроль ЭКГ или суточное мониторирование ЭКГ, показана госпитализация

Примечание: * — если пациент принимает противовирусные или антибактериальные препараты, то коррекция терапии проводится с учетом возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.
Сокращения: АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.3. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания в условиях пандемии COVID-19

3.3.1. Общие положения

Пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания имеют высокий риск неблагоприятного течения COVID-19.

Необходимо минимизировать посещение пациентами медицинских организаций для уменьшения риска заражения COVID-19, в т.ч. для проведения ДН:

— использовать телефон, видео или консультации по электронной почте, когда это возможно;

— организовать выписку рецептов и обеспечение лекарственными препаратами без посещения пациентами медицинских организаций;

— отложить проведение плановых диагностических обследований, в т.ч. спирографию и бронхоскопию, т.к. эти обследования увеличивают риск инфицирования COVID-19.

В клинической картине хронических заболеваний органов дыхания могут присутствовать кашель, одышка, заложенность в грудной клетке — симптомы, часто наблюдающиеся при COVID-19. В связи с этим необходимо предупредить пациентов о необходимости контролировать изменения своего состояния, и при усилении интенсивности имеющихся симптомов или появлении клиники ОРВИ — вызвать врача на дом.

В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки целесообразно организовать ДН дистанционно. Цель проведения дистанционного ДН — мониторинг состояния здоровья пациента, выявление признаков декомпенсации, обострения заболевания, коррекция терапии.

При организации ДН дистанционно возможно проведение опроса пациента с применением чек-листов. Опрос по чек-листам могут проводить: врач-терапевт участковый/врач общей практики, медицинская сестра участковая, врач и/или фельдшер кабинета медицинской профилактики, врачи других специальностей, которые могут быть привлечены для этой работы в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки. Результаты опроса оценивает врач терапевт участковый/врач общей практики и принимает решение о дальнейшей тактике ведения пациента, связывается с ним для принятия окончательного решения. Сведения о ДН вносятся в медицинскую документацию пациента, а также в учетную форму № 030/у “Контрольная карта диспансерного наблюдения”. При необходимости коррекции терапии врач, осуществляющий ДН, принимает решение о необходимости очной консультации на дому и/или в условиях медицинской организации первичного звена здравоохранения, оказании медицинской помощи в плановой, неотложной или экстренной форме.

При необходимости очной консультации в условиях медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, необходимо свести к минимуму время ожидания приема: планировать время, чтобы избежать контактов с другими пациентами, предупредить пациента не приходить раньше назначенного времени, иметь возможность позвонить пациенту и пригласить на прием, если у него есть возможность ждать в машине.

Периодичность дистанционного ДН определяется индивидуально, зависит от течения заболевания, необходимости коррекции терапии.

3.3.2. Хроническая обструктивная болезнь легких

При подозрении на наличие у пациента с ХОБЛ COVID-19:

— действия в отношении пациента определяются регламентирующими документами Минздрава России, органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации;

— при оценке степени тяжести течения COVID-19 следует учитывать, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ при наличии дыхательной недостаточности показатели насыщения крови кислородом могут быть изначально низкими (SpO_2 ⩽93%), таким образом, риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХОБЛ может рассматриваться при SpO_2 ⩽88%;

— все данные должны быть внесены в медицинскую карту. При последующем наблюдении оценивается респираторный статус пациента, уделяется особое внимание оценке новой или ухудшающейся одышке;

— ДН пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, осложненной пневмонией, осуществляется в соответствии с рекомендациями ДН за пациентами с COVID-19 и пневмонией;

— частота наблюдения определяется риском развития тяжелого течения (табл. 1), тяжестью респираторных симптомов, адекватностью пациентов и возможностями системы здравоохранения;

— для большинства пациентов консультация рекомендуется на 4-е, 7-е и 10-е сутки от момента появления клинических симптомов и первичной консультации;

— для пациентов с высоким уровнем риска тяжелого течения заболевания рекомендуется повторная (и, возможно, последующие) консультация в течение 24 часов. К таким пациентам относятся:

1. Пациенты в возрасте ⩾65 лет, у которых есть один или несколько дополнительных факторов риска тяжелого течения заболевания (табл. 1).
2. Любой пациент с умеренной или тяжелой одышкой на момент первоначальной оценки.
3. Пациент, который не может достоверно сообщить об ухудшении симптомов (субъективное мнение врача — при первичной консультации).

— при каждой дистанционной консультации рекомендуется оценивать респираторный статус пациента, уделяя особое внимание новым или ухудшающимся проявлениям одышки и гипоксемии. При их наличии/ухудшении требуется решать вопрос личного консультирования и потенциальной госпитализации;

— очная консультация рекомендуется в тех случаях, когда у пациента есть жалобы, свидетельствующие о серьезных состояниях или осложнениях, которые не улучшились с момента первичного дистанционного консультирования. Например, есть подозрения, что у пациента развивается тяжелая внебольничная пневмония (например, появился продуктивный кашель, которого не было; дискомфорт в области грудной клетки, боли похожие на плевральные), обострение БА или ХОБЛ (например, усиление одышки, кашля, хрипов), симптомы легочной эмболии (например, усиление одышки, кровохарканье), сердечной недостаточности (усиление одышки, появление/усиление отеков ног, ортопноэ) или острого перикардита (например, боль в груди).

Таблица 1

Стратификация риска тяжелого течения COVID-19

Высокий риск	Умеренный риск	Низкий риск
• возраст ⩾65 лет; • проживание в доме престарелых или учреждении длительного ухода; • иммунокомпроментирующее состояние; • ХОБЛ/БА средней или тяжелой степени; • ССЗ; • ИМТ ⩾40 кг/м^2; • СД; • пациент на диализе; • цереброваскулярные заболевания; • хроническая болезнь печени.	• возраст от 20 до 64 лет без сопутствующих заболеваний из группы высокого риска; • возраст <20 лет с заболеваниями из группы высокого риска.	• возраст <20 лет без хронических заболеваний.

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Лечение ХОБЛ

Пациенты с ХОБЛ должны продолжать регулярную терапию.

— в настоящее время нет научных данных о том, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или системные глюкокортикостероиды (СГКС) следует отменить пациентам с ХОБЛ или, что они увеличивают риск развития осложнений при COVID-19 и ХОБЛ во время пандемии COVID-19. Целесообразно продолжать прием ИГКС и отложить отмену (если это планировалось), несмотря на то, что их использование при ХОБЛ может повысить риск развития пневмонии;

— при лечении COVID-19 у пациентов с ХОБЛ следует мониторировать возможное возникновение побочных эффектов препаратов терапии ХОБЛ;

— кислородотерапия при необходимости должна проводиться согласно стандартным рекомендациям;

— при развитии у пациента обострения ХОБЛ лечение проводится в зависимости от тяжести обострения. Вопрос усиления бронхолитической терапии, назначения глюкокортикостероидов (ГКС) и/или антибиотиков решается в зависимости от типа обострения и наличия критериев инфекционного обострения ХОБЛ. Госпитализация пациента показана при наличии тяжелого обострения;

— необходимо информировать пациентов о симптомах COVID-19 и необходимости, при их появлении (например, лихорадки, сухого кашля или миалгии), не начинать самостоятельный прием пероральных кортикостероидов и/или антибиотиков, а вызвать врача на дом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента;

— профилактический прием антибактериальных препаратов для снижения риска инфицирования COVID-19 не показан;

— пациенты должны знать, что использование небулайзера повышает риск инфицирования окружающих;

— необходимо предупредить пациентов как можно чаще мыть руки и регулярно промывать маски для лица, мундштуки, пикфлоуметры жидкостью для мытья посуды или следуя инструкциям производителя;

— необходимо предупредить пациентов о запрете использования ингаляторов другими членами семьи с целью профилактики распространения COVID-19.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения
за пациентами с ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Оценка текущего состояния		
Определение степени одышки по шкале mMRC		
1.1. Вы чувствуете одышку только при сильной физической нагрузке?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — 0
1.2. Вы задыхаетесь, когда быстро идете по ровной местности или поднимаетесь по пологому холму?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — 1 степень
1.3. Из-за одышки Вы ходите по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у Вас останавливается дыхание, когда Вы идете по ровной местности в привычном темпе?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — 2 степень
1.4. Вы задыхаетесь после того, как пройдете примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — 3 степень
1.5. У Вас слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или Вы задыхаетесь, когда одеваетесь или раздеваетесь?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — 4 степень
2. Необходимо оценивать одышку и в момент общения с пациентом. Говорит он длинными предложениями, без затруднений. Или речь его фразами, или отдельными словами — т.е. одышка не позволяет пациенту закончить предложение. Или можно услышать хрипы, которые есть у пациента при выраженной бронхиальной обструкции. 3. При оценке степени одышки — уточнить, не произошло ли усиления ее за последний день, неделю.	ДА/НЕТ	При ответе ДА — выяснение причин, опрос на наличии симптомов COVID-19, решение вопроса о наличии обострения/исключение других причин
4. Вы так затаили дыхание, что не можете сказать больше, чем несколько слов?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — исключение других причин, усиление терапии
5. Вы дышите тяжелее или быстрее, чем обычно, когда вообще ничего не делаете?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — исключение других причин, усиление бронхолитической терапии
6. Вы так больны, что перестали заниматься всеми своими обычными повседневными делами?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — исключение других причин, усиление терапии
7. Ваше дыхание быстрее, медленнее или такое же, как обычно?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — исключение других причин, усиление терапии
8. Вы могли сделать вчера то, что не можете сделать сегодня?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — исключение других причин, усиление терапии
9. Сегодня Вы задыхаетесь больше, чем вчера? Какие действия сегодня вызывают одышку, а вчера Вы их выполняли без нее?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — может свидетельствовать об обострении
Оценка кашля		
10. Изменился ли характер кашля, его интенсивность?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — может свидетельствовать об обострении
11. Кашель стал чаще? С чем это связано?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — может свидетельствовать об обострении
Оценка хронической продукции мокроты		
12. Мокроты столько же, как обычно?	ДА/НЕТ	При ответе НЕТ — увеличение количества мокроты может свидетельствовать об обострении
13. Она отходит легко?	ДА/НЕТ	При ответе НЕТ — затруднение отхождения мокроты может свидетельствовать об обострении
14. Какого цвета мокрота? Светлая, желтая, зеленая?	Описание	Усиление гнойности мокроты свидетельствует о возможном бактериальном воспалении. Следует уточнить другие признаки обострения, решить вопрос о необходимости назначения антибактериальных препаратов
15. Сколько раз Вы использовали ингалятор? Это чаще, чем обычно?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — уточнить правильность техники ингаляции, при необходимости усиление бронхолитической терапии
16. Как Вы считаете, с чем это связано: ухудшение погоды, простуда..?		Исключение триггеров, усиление бронхолитической терапии

17. Следует подумать об обострении заболевания при усилении одышки, усилении кашля, затруднении в отхождении мокроты, усилении гнойности мокроты — изменения в состоянии больного, выходящие за рамки ежедневных колебаний.	Во всех случаях при выявлении риска обострения необходимо проводить опрос на наличие симптомов COVID-19 и уточнять эпидемиологический анамнез, т.к. симптомы обострения ХОБЛ имеют сходство с симптомами COVID-19 для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Усиление бронхолитической терапии, рассматривается необходимость назначения СГКС и антибактериальной терапии

Сокращения: СГКС — системные глюкокортикостероиды, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.3.3. Бронхиальная астма

БА, по мнению экспертов, не является высоким фактором риска для развития COVID-19. Однако тяжелая и неконтролируемая БА увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. При пандемии COVID-19 пациенты с БА должны продолжить прием всех лекарственных препаратов для контроля БА, в т.ч. ИГКС и СГКС, генно-инженерные биологические препараты. Это минимизирует риск обострений и, как следствие, контактов с медицинским персоналом и посещений медицинских организаций, что снижает риск инфицирования COVID-19.

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что ИГКС или генно-инженерные биологические препараты, применяемые при БА, оказывают неблагоприятное влияние на течение COVID-19. Более того, прекращение приема пероральных СГКС может привести к обострению БА. При лечении обострения БА не нужно откладывать назначение СГКС, т.к. это может привести к риску жизнеугрожающего обострения. При общении с пациентами необходимо предупредить их об этом. При лечении COVID-19 у пациентов с БА следует мониторировать возможное возникновение побочных эффектов препаратов базисной терапии БА.

При подозрении на наличие у пациента с БА COVID-19:

— действия в отношении пациента определяются регламентирующими документами Минздрава России, органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации;

— при оценке степени тяжести течения COVID-19 следует учитывать, что у пациентов с тяжелой БА при наличии дыхательной недостаточности насыщение крови кислородом изначально может быть низким (SpO_2 ⩽93%);

— ДН пациентов с БА, перенесших COVID-19, осложненную пневмонией, осуществляется в соответствии с рекомендациями ДН за пациентами с COVID-19 и пневмонией;

— при развитии у пациента обострения БА лечение проводится в зависимости от тяжести обострения. Вопрос усиления бронхолитической терапии, назначения СГКС решается в зависимости от тяжести обострения БА. Госпитализация пациента показана при наличии тяжелого обострения;

— необходимо предупредить пациентов не начинать короткий курс пероральных ГКС и/или антибиотиков при появлении симптомов COVID-19 (например, лихорадки, сухого кашля или миалгии). В этом случае необходимо вызвать врача на дом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента;

— пациенты должны знать, что использование небулайзера повышает риск инфицирования окружающих;

— необходимо предупредить пациентов как можно чаще мыть руки и регулярно промывать маски для лица, мундштуки, пикфлоуметры жидкостью для мытья посуды или следуя инструкциям производителя;

— необходимо предупредить пациентов о запрете использования ингаляторов другими членами семьи с целью профилактики распространения COVID-19.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения
за пациентами с БА в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Определение уровня контроля над БА		
Вы испытываете дневные симптомы?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — уточнить частоту и длительность приступа, использование бронхолитика короткого действия для снятия симптомов, как быстро купируется приступ*

Вы просыпаетесь ночью из-за приступов удушья?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — уточнить частоту и длительность приступа, использование бронхолитика короткого действия для снятия симптомов, как быстро купируется приступ*
Сколько раз за день Вы пользовались ингалятором для купирования приступов удушья?		Использование короткодействующих бронходилататоров >2 раз в неделю свидетельствует об отсутствии контроля БА*
Испытываете ли Вы ограничение физической активности?	ДА/НЕТ	При ответе ДА — уточнить, изменилась ли степень физической активности за последние дни, и связано ли это с БА или другими причинами
При наличии 1-2 вышеперечисленных признаков имеет место недостаточный контроль БА. Необходимо усилить базисную терапию ИГКС		
У Вас усилилась одышка за последние дни?	НЕТ/ДА	При ответе НЕТ — продолжить терапию При ответе ДА — выяснить характер и выраженность одышки — усилить терапию
Вы стали чаще пользоваться ингалятором?	НЕТ/ДА	При ответе НЕТ — продолжить терапию При ответе ДА — уточнить правильность техники ингаляции, исключить сопутствующие заболевания — усилить терапию
Как Вы считаете, с чем это связано: ухудшение погоды, простуда, стрессовая ситуация, контакт с аллергеном?	НЕТ/ДА	При ответе НЕТ — усиление терапии При ответе ДА — устранение триггеров
Оценка кашля		
Наличие продукции мокроты	НЕТ/ДА (выяснить характер мокроты (слизистая, гнойная), объем)	При ответе ДА — решение вопроса об антибактериальной терапии
Температура		
Повышение температуры	НЕТ/ДА	При ответе ДА — тактика ведения пациента с подозрением на COVID-19
Самоконтроль ПСВ (пикфлоуметрия)		
Снижение показателей ПСВ ниже должных	НЕТ/ДА	При ответе ДА — усилить терапию
Суточный разброс показателей ПСВ >20%	НЕТ/ДА	При ответе ДА — усилить терапию
Лекарственная непереносимость	Хорошая	Продолжить терапию
	Побочные эффекты	Уточнить, какие Коррекция терапии, если необходимо
Пациент получает противовирусные препараты по поводу COVID-19	НЕТ	Продолжить терапию
	ДА	Оценить возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения БА

Примечание: * — возможно, требуется коррекция терапии.
Сокращения: БА — бронхиальная астма, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ПСВ — пиковая скорость выдоха, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.4. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с предиабетом и сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19

3.4.1. Предиабет

За пациентами с ранними нарушениями углеводного обмена должно быть установлено ДН, основной задачей которого является нормализация массы тела и уровня гликемии, с целью предотвращения развития СД 2 типа. Кратность наблюдения и частота обследований не увеличивается в период пандемии COVID-19 и проводится согласно графику диспансерных приемов. При отсутствии жалоб у пациента, если, в соответствии с графиком ДН, наступил срок проведения перорального глюкозо-толерантного теста, определения уровня гликированного гемоглобина, целесообразно перенести исследование на более поздний срок и провести его после снятия эпидемиологических ограничений. Возможно осуществление телефонного визита, в рамках которого необходимо провести опрос о состоянии пациента и информирование о необходимых мерах профилактики и алгоритме действий, в случае появления симптомов ОРВИ.

При планировании алгоритма проведения диспансерного приема пациентов с предиабетом, находящихся на ДН, можно условно разделить на две группы: 1) пациенты на диетотерапии; 2) пациенты, принимающие метформин, помимо немедикаментозных методов лечения. Пациентам первой группы необходимо дать информацию, относительно ужесточения рекомендаций по питанию в условиях самоизоляции, исключения из рациона продуктов с высоким содержанием добавленных сахаров, жира и простых углеводов, строгого соблюдения рекомендуемой калорийности суточного

рациона. С пациентами второй группы также необходимо провести беседу по поводу питания, но кроме того, обязательно проинформировать их о необходимости отменить метформин под контролем лечащего врача, в случае тяжелого течения ОРВИ с подозрением на COVID-19 или подтвержденной COVID-19.

Как известно, состояния, связанные с риском развития дегидратации и полиорганной недостаточности, в том числе тяжелые инфекционные заболевания, являются противопоказанием к применению метформина. Кроме того, препарат следует отменить в условиях развивающейся тканевой гипоксии (на фоне анемии, дыхательной недостаточности), которая является характерным проявлением COVID-19. На фоне приема метформина в указанных ситуациях возрастает риск развития лактат-ацидоза. По имеющимся на сегодняшний день данным, выраженное повышение лактатдегидрогеназы в период течения COVID-19 является одним из признаков неблагоприятных исходов заболевания, соответственно, прием метформина при тяжелом течении COVID-19 целесообразно прекратить с целью снижения рисков развития острой метаболической декомпенсации.

Основная масса пациентов с нарушениями углеводного обмена (>90%) страдает ожирением. Лица с ожирением, особенно с морбидным ожирением (индекс массы тела >40 кг/м^2) находятся в группе риска развития тяжелых осложнений COVID-19. Пациенты данной категории имеют сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Оказание помощи таким пациентам имеет целый ряд сложностей (в том числе трудность в реализации и более низкую эффективность прон-позиции пациента на искусственной вентиляции легких). Рекомендуемый режим самоизоляции, постоянное пребывание в ограниченном пространстве резко снижает уровень физической активности, что может стать причиной прогрессирования ожирения. Очень важным аспектом в этот период является соблюдение рекомендаций по системе здорового питания, особенно следует контролировать количество и качество потребляемой пищи, соблюдать энергобаланс в рационе. При осуществлении ДН, вне зависимости от основного заболевания (любого ХНИЗ), врач должен обратить внимание пациента с избыточной массой тела и ожирением на режим питания с целью не допустить увеличения массы тела в условиях самоизоляции.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения
за пациентами с предиабетом и ожирением в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
Есть ли жалобы на сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание?	Нет	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений. Напомнить основные меры профилактики заражения COVID-19. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, в случае необходимости.
	Есть	Рекомендовать проведение биохимического анализа крови (гликемия натощак, гликированный гемоглобин, ПГТТ) и консультацию по результатам обследования с целью исключения манифестации СД 2 типа.
Осведомлен ли пациент об основных мерах профилактики и симптомах COVID-19, а также тактике поведения при заражении?	Нет	Дать информацию (в том числе памятки) по ключевым мерам профилактики, необходимости самоизоляции и предоставить алгоритм действий в случае появления симптомов заболевания.
	Да	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, в случае необходимости.
Принимает ли пациент метформин?	Нет	Дать рекомендации по питанию, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона.

	Да	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности. Проинформировать пациента, что в случае заражения COVID-19 важно сообщить лечащему врачу о приеме метформина. Врач, оценив состояние пациента, должен будет принять решение о временном прекращении приема препарата или о продолжении прежней тактики терапии.
Достаточно ли препарата у пациента, принимающего метформин?	Нет	Рекомендовать пациенту обратиться в колл-центр/регистратуру поликлиники и оставить заявку на получение препаратов или купить препарат в достаточном количестве с целью минимизации посещения общественных мест и лечебно-профилактических учреждений в условиях пандемии.
	Да	Рекомендовать продолжить лечение по прежней схеме, не менять ее самостоятельно и четко зафиксировать дату, когда будет необходимо оставить заявку на получение препарата или приобрести его в аптеке. Осведомить пациента о необходимости проинформировать лечащего врача о приеме препарата при возникновении ОРВИ с подозрением на COVID-19 тяжелого течения или подтвержденной COVID-19.
Принимает ли пациент агонисты рецепторов ГПП-1 для лечения ожирения?	Нет	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности с целью предотвращения набора массы тела в период пандемии. Напомнить основные меры профилактики заражения COVID-19.
	Да	Осведомить пациента о необходимости проинформировать лечащего врача о приеме препарата при возникновении ОРВИ с подозрением на COVID-19 тяжелого течения или подтвержденной COVID-19.

Сокращения: ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

3.4.2. Сахарный диабет 2 типа

Основной целью ДН при СД 2 типа являются достижение целевых показателей гликемии, нормализация массы тела, раннее выявление, предотвращение развития и прогрессирования поздних осложнений заболевания.

В условиях пандемии COVID-19 пациентам с СД 2 типа следует уделять особое внимание. СД любого типа не повышает риск инфицирования COVID-19, однако является одним из ведущих факторов риска тяжелого течения и развития серьезных осложнений COVID-19, таких как острый респираторный дистресс синдром и полиорганная недостаточность. Поэтому данной категории пациентов, наряду со строгим контролем гликемии, особенно важно соблюдать все меры профилактики и, по возможности, не выходить из дома в период самоизоляции. У пациента должен быть адекватный запас сахароснижающих препаратов и тест-полосок для самоконтроля, а также контакты специалиста, к которому он может обратиться за помощью при необходимости.

По данным Российского федерального регистра около 50% пациентов с СД не достигают целевых значений гликированного гемоглобина. Хроническая гипергликемия оказывает неблагоприятное влияние на иммунитет и значительно повышает риск развития осложнений при инфекционных заболеваниях. В условиях недостаточной компенсации СД течение COVID-19 особенно опасно высоким риском летального исхода, поэтому все внимание должно быть направлено на профилактику инфицирования и нормализацию показателей гликемии. Необходимо увеличить кратность самоконтроля гликемии и более внимательно относиться к рациону питания. Врач на диспансерном приеме должен предоставить пациенту с СД памятки и информационные материалы с рекомендациями по профилактике COVID-19 и алгоритму действий. В случае возникновения симптомов простудного заболевания, сообщить пациенту номер телефона для связи, при необходимости. Увеличивать кратность диспансерных приемов в период пандемии COVID-19 нет необходимости. В отсутствии жалоб целесообразно отложить плановые визиты к узким специалистам (офтальмолог, невролог и др.) до снятия эпиде-

миологических ограничений (табл. 2). Врач, осуществляющий ДН (терапевт, врач общей практики, врач-эндокринолог), должен осведомить пациента о симптомах декомпенсации СД и его осложнениях, при которых необходимо обратиться за медицинской помощью.

При наличии у пациента с СД 2 типа синдрома диабетической стопы пациент должен быть проинформирован, куда необходимо обращаться в случае появления каких-либо изменений в состоянии (инфицирование раневого дефекта, изменение окраски кожи и т.д.). Показаниями к экстренной госпитализации пациентов с синдромом диабетической стопы, вне зависимости от эпидемиологической ситуации, являются: влажная гангрена, флегмона стопы, критическая ишемия конечности.

Таблица 2

Мониторинг больных СД 2 типа, согласно клиническим рекомендациям и в условиях пандемии COVID-19

Показатель	Частота обследования согласно рекомендациям	Частота обследования в условиях пандемии COVID-19
Самоконтроль гликемии		
• в дебюте заболевания	не <4 раз в сутки	не <4 раз в сутки
• при недостижении целевых уровней гликемического контроля		
В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии		
• на интенсифицированной инсулинотерапии	не <4 раз в сутки	не <6-8 раз в сутки
• на пероральной сахароснижающей терапии и/или антагонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине	не <1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не <4 раз в сутки) в неделю	не <2-3 раз в сутки + 1 гликемический профиль (не <4 раз в сутки) в неделю
• на готовых смесях инсулина	не <2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не <4 раз в сутки) в неделю	не <4 раз в сутки + 1 гликемический профиль (не <4 раз в сутки) в неделю
• на диетотерапии	не <1 раза в неделю в разное время суток	не <1 раза в сутки в разное время
Гликированный гемоглобин	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца
Непрерывное мониторирование глюкозы	по показаниям	по показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год, по показаниям — чаще	Решается индивидуально. Если есть возможность и отсутствует экстренная необходимость в обследовании/консультации, целесообразно проведение обследования/консультации в более поздние сроки, с целью минимизации посещения лечебно-профилактического учреждения в условиях пандемии
Общий анализ мочи	2 раза в год, по показаниям — чаще	
Микроальбуминурия	2 раза в год, по показаниям — чаще	
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевая кислота, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет скорости клубочковой фильтрации)	не <1 раза в год (при отсутствии изменений), по показаниям — чаще	
Контроль артериального давления	При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертензии — самоконтроль 2-3 раза в сутки	При наличии артериальной гипертензии — самоконтроль 2-3 раза в сутки
Осмотр ног	самостоятельно и при каждом посещении врача	Самостоятельно и при каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	не реже 1 раза в год, по показаниям — чаще	не реже 1 раза в год, по показаниям — чаще
ЭКГ	1 раз в год, по показаниям — чаще	Решается индивидуально. Если есть возможность и отсутствует экстренная необходимость в обследовании/консультации, целесообразно проведение обследования/консультации в более поздние сроки, с целью минимизации посещения лечебно-профилактического учреждения в условиях пандемии
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии >2 факторов риска)	1 раз в год	
Консультация кардиолога	1 раз в год, по показаниям — чаще	
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям — чаще	
Консультация невролога	по показаниям	
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год	

Сокращения: ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1, ЭКГ — электрокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

В случае, если возникли симптомы ОРВИ, пациент должен обязательно сообщить об этом своему лечащему врачу. При подтверждении наличия COVID-19 дальнейшая тактика определяется согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России (версия 13, 14.10.2021).

Правила ведения пациента с СД и COVID-19 практически не отличаются от правил ведения пациента с СД и другим инфекционным заболеванием. Важным аспектом является контроль гликемии и коррекция сахароснижающей терапии. Целесообразно увеличить частоту и проводить измерения гликемии каждые 3-4 часа (вести дневник самоконтроля), пить больше воды и перейти на частое дробное питание маленькими порциями. В случае легкого или бессимптомного течения COVID-19 и стабильных показателей уровня глюкозы, коррекция сахароснижающей терапии не требуется.

В случае появления лихорадки, одышки и отягощения клинических проявлений заболевания, целесообразно под контролем врача отменить пероральные сахароснижающие препараты следующих групп: бигуаниды (метформин), агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (лираглутид, эксенатид, дулаглутид и др.), ингибиторы НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин и др.). О рисках развития осложнений на фоне приема метформина информация представлена в разделе по предиабету. Ингибиторы НГЛТ-2 не рекомендовано принимать на фоне вышеперечисленных симптомов, ввиду риска развития дегидратации, а также учитывая изменение метаболизма жиров и риск развития кетоацидоза, что может усугубить течение COVID-19. Прием агонистов рецепторов ГПП-1 часто сопровождается тошнотой и рвотой, что также может привести к дегидратации, губительной для пациентов с СД и COVID-19.

В случае необходимости, при повышении гликемии >13 ммоль/л, целесообразно временно назначить пациенту инсулинотерапию (базисную, базис-болюсную) по традиционной схеме инициации. Профилактическая отмена пероральных сахароснижающих препаратов для амбулаторных пациентов без каких-либо симптомов ОРВИ и в отсутствии подтвержденного COVID-19 не рекомендуется. Пациентам с СД 2 типа, которые в момент инфицирования уже находились на инсулинотерапии, на фоне развития симптомов COVID-19 и приема противовирусных препаратов может понадобиться значительное увеличение доз инсулина. Данной группе пациентов рекомендовано измерять уровень гликемии каждые 1-3 часа, показатели фиксировать в дневник. Кроме того, пациенты на инсулинотерапии должны быть осведомлены о признаках гипогликемии и всегда иметь под рукой средства для ее купирования (сок, сахар, мед и др.). При повышении уровня гликемии >13-15 ммоль/л рекомендовано использование тест-полосок для выявления кетонурии, увеличение количества потребляемой жидкости (несладкой) и коррекция доз инсулина под контролем лечащего врача.

Коморбидным пациентам с избыточным весом, СД и сопутствующими заболеваниями печени, в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), начиная со стадии стеатоза, показан приём препаратов с плейотропными эффектами. Примером такого лекарственного средства является УДХК, достоверно снижающая как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски у коморбидных пациентов с НАЖБП. Оптимизация показателей обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз заболевания. УДХК обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием, действует как метаболически активная сигнальная молекула, улучшающая липидный и углеводный обмены.

Чек-лист амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с СД 2 типа в условиях пандемии COVID-19

Список вопросов	Варианты ответа	Алгоритм действий
В норме ли показатели среднесуточной гликемии, согласно данным самоконтроля?	Да	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона, а также соблюдение питьевого режима. Дать рекомендации/напомнить об общих мерах профилактики заражения COVID-19. Рекомендовать более частое измерение уровня гликемии, в зависимости от вида сахароснижающей терапии, и ведение дневника самоконтроля (табл. 2). Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при первых симптомах ОРВИ позвонить/вызвать на дом врача. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений, и по возможности не посещать ЛПУ в период пандемии. Рекомендовать пациенту проверить наличие достаточного количества сахароснижающих препаратов. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, получить сахароснижающие препараты, тест-полоски и другие расходники, в случае необходимости.
	Нет	Рекомендовать исследование уровня гликированного гемоглобина, биохимического анализа крови и провести коррекцию сахароснижающей терапии, согласно общепринятым рекомендациям.

Осведомлен ли пациент об основных мерах профилактики и симптомах COVID-19, а также тактике поведения при заражении?	Нет	Дать информацию (в том числе памятки) по ключевым мерам профилактики, необходимости самоизоляции и предоставить алгоритм действий в случае появления симптомов заболевания.
	Да	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона, а также соблюдение питьевого режима. Напомнить об общих мерах профилактики заражения COVID-19. Рекомендовать более частое измерение уровня гликемии, в зависимости от вида сахароснижающей терапии, и ведение дневника самоконтроля (табл. 2). Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при первых симптомах ОРВИ позвонить/вызвать на дом врача. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений, и по возможности не посещать ЛПУ в период пандемии. Рекомендовать пациенту проверить наличие достаточного количества сахароснижающих препаратов. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, получить сахароснижающие препараты, тест-полоски и другие расходники, в случае необходимости.
Достаточно ли у пациента сахароснижающих препаратов, тест-полосок для глюкометра, игл для шприц-ручек/инсулиновых шприцев?	Нет	Рекомендовать пациенту обратиться в колл-центр/регистратуру поликлиники по месту жительства и оставить заявку на получение препаратов или попросить родственников купить в аптеке препараты и расходники в достаточном количестве с целью минимизации посещения общественных мест и ЛПУ в условиях пандемии.
	Да	Рекомендовать продолжить лечение по прежней схеме, не менять ее самостоятельно, получить или приобрести в аптеке лекарственные средства и расходники заблаговременно и четко зафиксировать дату, когда будет необходимо оставить новую заявку на получение препарата и расходных материалов.
Принимает ли пациент метформин? Принимает ли пациент агонисты рецепторов ГПП-1? Принимает ли пациент ингибиторы НГЛТ-2?	Нет	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона, а также соблюдение питьевого режима. Дать рекомендации/напомнить об общих мерах профилактики заражения COVID-19. Рекомендовать более частое измерение уровня гликемии, в зависимости от вида сахароснижающей терапии, и ведение дневника самоконтроля (табл. 2). Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при первых симптомах ОРВИ позвонить/вызвать на дом врача. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений, и по возможности не посещать ЛПУ в период пандемии. Рекомендовать пациенту проверить наличие достаточного количества сахароснижающих препаратов. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, получить сахароснижающие препараты, тест-полоски и другие расходники, в случае необходимости.
	Да	Проинформировать пациента, что в случае заражения COVID-19 важно сообщить лечащему врачу о схеме лечения СД. Врач в зависимости от состояния пациента должен будет принять решение о временном прекращении приема препарата или о продолжении прежней тактики сахароснижающей терапии.
Находится ли пациент на базис-болюсной инсулинотерапии?	Нет	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона, а также соблюдение питьевого режима. Дать рекомендации/напомнить об общих мерах профилактики заражения COVID-19. Рекомендовать более частое измерение уровня гликемии и ведение дневника самоконтроля (табл. 2). Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при первых симптомах ОРВИ позвонить/вызвать на дом врача. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений, и по возможности не посещать ЛПУ в период пандемии. Рекомендовать пациенту проверить наличие достаточного количества сахароснижающих препаратов. Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, получить сахароснижающие препараты, тест-полоски и другие расходники, в случае необходимости.
	Да	Дать рекомендации по питанию и образу жизни в условиях самоизоляции, с особым акцентом на строгий подсчет хлебных единиц, ограничение простых углеводов, жиров и калорийности рациона, а также соблюдение питьевого режима. Дать рекомендации/напомнить об общих мерах профилактики заражения COVID-19. Рекомендовать измерение уровня гликемии не <6 раз в сутки и ведение дневника самоконтроля. Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при первых симптомах ОРВИ позвонить/вызвать на дом врача. Рекомендовать проведение планового обследования позднее, в период снятия эпидемиологических ограничений. Рекомендовать пациенту проверить наличие достаточного количества инсулина, тест-полосок к глюкометру и на кетонурию, а также игл к шприц-ручкам/инсулиновых шприцев.

		Сообщить пациенту номера телефонов, по которым он может связаться с врачом, получить инсулины и расходные материалы, в случае необходимости. Осведомить пациента о симптомах гипогликемии и о необходимости иметь под рукой средства для ее купирования (сок, сахар, мед и др.). При повышении уровня гликемии >13-15 ммоль/л рекомендовать использование тест-полосок для выявления кетонурии, увеличение количества потребляемой жидкости в рационе (не <150-200 мл каждый час) и коррекция доз инсулина под контролем лечащего врача.
В случае подтвержденного COVID-19.	Тяжелое течение. Любая степень тяжести у пациентов старше 65 лет.	Показана госпитализация.
	Легкое и бессимптомное течение.	Рекомендовать увеличить количество потребляемой жидкости (воды) — не <200 мл в час в течение дня. Питание маленькими порциями, дробно, в соответствии с общепринятыми рекомендациями при СД 2 типа. Рекомендовать более частое измерение уровня гликемии и ведение дневника самоконтроля — каждые 2-3 часа. При необходимости коррекция пероральной сахароснижающей терапии, увеличение доз инсулина и недопущение декомпенсации СД. Рекомендовать ежедневно измерять температуру и при ухудшении состояния вызывать бригаду скорой медицинской помощи. Пациентам на пероральной сахароснижающей терапии и увеличении уровня гликемии >13-15 ммоль/л на фоне инфекционного заболевания рекомендован перевод на инсулинотерапию по традиционной схеме инициации.

Сокращения: ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер типа 2, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СД — сахарный диабет, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с СД важнейшим аспектом являются общие меры профилактики инфицирования. Важно максимально ограничить посещение общественных мест, в том числе аптек и лечебно-профилактических учреждений, при необходимости вызывать врача на дом, оставлять заявку на получение препаратов дистанционно, пользоваться горячей линией поликлиники и другими возможностями (телемедицинские консультации, телефонные звонки) для получения рекомендаций. Каждый пациент с СД при себе должен иметь карточку пациента, оформить ее можно в произвольной форме, где обязательно следует указать: ФИО, возраст и перечень принимаемых сахароснижающих препаратов с указанием дозировки. Эта информация поможет врачам в случае необходимости оказания экстренной медицинской помощи.

Учитывая высокую уязвимость пациентов с нарушениями углеводного обмена, особое внимание следует уделить аспектам вакцинопрофилактики в данной группе больных. Совет экспертов ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России принял решение о целесообразности проведения вакцинации против COVID-19 больным с СД при условии соблюдения всех противопоказаний и правил осторожности (Письмо № 3/102/21 от 22.01.2021г). Согласно данному документу, приоритетными группами к проведению вакцинации следует считать:

- пациентов, имеющих множественные сосудистые осложнения СД;
- пациентов с СД и коморбидными ССЗ;
- пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, не получающих заместительную почечную терапию и пациентов на диализе;
- пациентов с СД после трансплантации почки.

Помимо общих противопоказаний, специфическими противопоказаниями к вакцинации при СД являются острые осложнения заболевания (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз, тяжелая гипогликемия). Вакцинопрофилактика среди пациентов с нарушениями углеводного обмена осуществляется по общим правилам, согласно Порядку проведения вакцинации против COVID-19 взрослому населению (Письмо Минздрава России № 1/и/1-9601 от 28.12.2020г).

Пациенты с СД 2 типа, перенесшие COVID-19, нуждаются в тщательном обследовании с целью оценки компенсации углеводного обмена, тяжести течения осложнений основного заболевания. В рамках описанных последствий COVID-19 многие авторы отмечают усиление инсулинорезистентности, прямое повреждение бета-клеток поджелудочной железы, прибавку массы тела, снижение эмоционального фона и мотивации, в ряде случаев депрессивные расстройства. Все перечисленные изменения могут спровоцировать декомпенсацию основного заболевания. В связи с чем необходимо проведение коррекции сахароснижающей терапии и обследования на предмет выявления микрососудистых осложнений согласно алгоритму, изложенному в клинических рекомендациях. Важнейшим аспектом наблюдения за пациентами с СД 2 типа, перенесшими COVID-19, является

психологическая поддержка, поведенческая терапия, а также консультация психотерапевта, при необходимости.

3.5. Основные принципы оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи по профилю “Терапия” онкологическим пациентам в условиях пандемии COVID-19

Диагностика, амбулаторное лечение, диспансерные осмотры по профилю других заболеваний и госпитализация у пациентов с ЗНО осуществляются в соответствии с “Временными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции”, утвержденными Минздравом России, Версия 13 от 14.10.2021.

Изменения в тактике ведения пациентов с ЗНО, обусловленные эпидемиологической ситуацией, не должны ухудшать прогноз течения основного заболевания.

Вследствие снижения иммунного ответа ЗНО определяют повышенный риск инфицирования COVID-19, более тяжелое течение и худший прогноз COVID-19.

Факторы, наличие которых относит пациентов с ЗНО к группе наиболее высокого риска:

- проведение в настоящее время противоопухолевой лучевой терапии;
- существующая в настоящее время лейкопения и/или низкий уровень иммуноглобулинов;
- противоопухолевое лекарственное лечение давностью <3 месяцев;
- трансплантация аутологичного и аллогенного костного мозга давностью <6 месяцев;
- иммуносупрессивная терапия;
- некоторые типы ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей (хронический лимфолейкоз, лимфома, миелома, острый лейкоз);
- к дополнительным факторам неблагоприятного прогноза у онкогематологических пациентов относятся пожилой возраст, плохой соматический статус (3-4 по шкале ECOG), рецидив или прогрессирование ЗНО.

Рекомендовано строгое соблюдение всех мер профилактики инфицирования SARS-CoV-2 пациентам с ЗНО и проживающим совместно с ними лицам.

Учитывая восприимчивость пациентов с ЗНО к COVID-19, целесообразно минимизировать число очных контактов пациентов с ЗНО с медицинскими работниками и сроки пребывания пациента в стационаре при необходимости стационарного лечения.

Для пациентов, требующих ДН, рекомендовано использование технологий удаленного консультирования при наличии такой возможности в медицинской организации: дистанционные консультации с использованием телемедицинских технологий, телефонные звонки.

С целью своевременной диагностики COVID-19 перед оперативным вмешательством или курсом химиотерапии/лучевой терапии у пациентов с ЗНО целесообразно тщательно выяснить клинико-эпидемиологические данные, в т.ч. для выявления возможных контактов с инфицированными SARS-CoV-2, и извещение врача-онколога при подозрении на COVID-19.

Вследствие высокой вероятности появления изменений в грудной полости при онкологических заболеваниях, КТ легких может быть для онкологических пациентов исследованием “первой линии” при наличии показаний к назначению лучевых методов исследования и при условии достаточного кадрового и технического оснащения медицинской организации. При необходимости (если результат может оказать влияние на тактику ведения пациента) может применяться внутривенное контрастирование. Решение о необходимости внутривенного контрастирования принимает врач-рентгенолог совместно с врачом, направляющим пациента на КТ.

Пациенты с онкологическими заболеваниями и лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 госпитализируются по тем же показаниям, что и пациенты без онкологических заболеваний.

При лечении COVID-19 в амбулаторных условиях необходимо обеспечивать тщательный мониторинг за состоянием пациента с возможностью срочной госпитализации при ухудшении состояния или появлении показаний.

Лечение COVID-19 у пациентов с ЗНО проводится в соответствии с общими рекомендациями, но более тщательным мониторингом состояния пациента, контролем уровня СРБ и других маркеров системного воспаления.

Пациентам с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или наличием характерной клинической и рентгенологической картины COVID-19 необходимо, по согласованию с врачом-онкологом, прервать противоопухолевое лекарственное лечение до значимого клинического улучшения, регресса пневмонии и получения отрицательного результата ПЦР. Допустимо возобновить противоопухолевую лекарственную терапию при перечисленных выше условиях и сохраняющихся остаточных изменениях в легочной ткани, относящихся к постпневмоническим изменениям.

Во всех случаях необходимо рассмотреть возможность перевода пациента на менее токсичный режим противоопухолевого лекарственного лечения, отдавая предпочтение режимам на основе таблетированных форм противоопухолевых препаратов (амбулаторная химиотерапия), или временно прервать лечение в тех случаях, когда это возможно в соответствии с онкологическим прогнозом.

3.6. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с болезнями органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19

Пищеварительный тракт, как и органы дыхания, относится к входным воротам COVID-19. Начальным этапом заражения является проникновение COVID-19 в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения COVID-19 в клетку. Патогенез желудочно-кишечных симптомов связан с повреждением слизистого барьера кишечника и стимулированием выработки воспалительных факторов. После того как клетки в легких заражаются COVID-19, эффекторные CD4+ Т-клетки достигают тонкого кишечника через ось кишечник-легкие, вызывая кишечное иммунное повреждение. На более поздних этапах поражению органов пищеварения при COVID-19 способствуют гипоксия, цитокиновая агрессия и системное воспаление (табл. 3). В 29 исследованиях с участием 6064 пациентов показано, что частота гастроинтестинальных симптомов при первичной постановке диагноза с COVID-19 вне зависимости от степени тяжести достигает 15%. При этом наиболее распространенными симптомами являются тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита. Помимо этого, прием ряда лекарственных препаратов, применяемых в терапии COVID-19, может сопровождаться как возникновением целого ряда негативных побочных эффектов в отношении органов пищеварения, так и возникновением риска лекарственных взаимодействий с препаратами для терапии заболеваний пищеварительного тракта.

В период пандемии COVID-19 важно проводить дифференциальную диагностику между обострением заболевания пищеварительного тракта, гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 и осложнениями терапии COVID-19.

Таблица 3

Механизмы формирования гастроинтестинальных симптомов

Механизм	Способствующие факторы
Вирусное цитопатическое действие	Проникновение SARS-CoV-2 через рецепторы АПФ2 в железистый эпителий. Выделение вирусной РНК в кале пациентов с COVID-19.
Изменение состава кишечной микробиоты	Применение нескольких противомикробных препаратов. Изменение микрофлоры кишечника вследствие действия вирусных провоспалительных медиаторов. Патологическая активность mTOP и снижение антимикробной устойчивости. Повышенная восприимчивость к инфекциям (Clostridium difficile). Гипохлоргидрия, вызванная антисекреторными препаратами (например, ингибиторы протонной помпы). Изменение фунциональной активности оси кишечник-легкие.
Воспаление	Повышенное выделение цитокинов, в том числе интерлейкинов 2 и 7, фактора некроза опухолей, колониестимулирующих факторов (цитокиновый шторм). Изменение функциональной активности оси кишечник-мозг.
Ухудшение течения уже имеющихся желудочно-кишечных инфекционных заболеваний	Чрезмерная экспрессия АПФ2 в воспаленном кишечнике при инфекционном заболевании кишечника. Ухудшение течения синдрома раздражённого кишечника.
Вторичная инфекция	Повышенный риск развития Clostridium difficile.
Другое	Ишемия кишечника. Вирусный колит. Нарушение целостности желудочно-кишечного эпителия. Нарушение функционирования энтеральной нервной системы.

Сокращения: АПФ2 — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента II типа, РНК — рибонуклеиновая кислота, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

К заболеваниям органов пищеварения, ухудшающим прогноз при COVID-19, относятся: НАЖБП, начиная со стадии стеатоза, цирроз печени; длительный прием ГКС и биологической терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника. Пациентам, имеющим более высокие, в сравнении с общепопуляционными, риски неблагоприятного течения COVID-19, следует рекомендовать проведение вакцинации.

Особые состояния

Синдром диареи. Синдром диареи один из наиболее часто встречаемых гастроинтестинальных симптомов, ассоциированных с COVID-19.

Возникновение этого синдрома в условиях пандемии требует коррекции соответствующего алгоритма ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Проявление синдрома диареи — в виде водно-электролитных нарушений, потенциально опасных для лиц, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, СД, а также пациентов пожилого возраста. На каждом из этапов течения COVID-19 необходим анализ клинических данных, анамнеза пациента и, при необходимости, назначение минимально достаточного объема обследования пациента. Госпитализация, независимо от тяжести течения COVID-19, показана при выраженной абдоминальной боли, не купирующейся спазмолитиками, а также при наличии симптомов кишечного кровотечения.

Вне зависимости от фазы заболевания, в течение которого возник синдром диареи, следует рекомендовать пациенту термически, химически и механически щадящее питание с учетом индивидуальной пищевой переносимости.

В качестве симптома дебюта клинических проявлений COVID-19 диарея встречается от 5% до 48,5% случаев и связана с прямым цитопатическим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника. В данном случае вирусные частицы выступают в роли факторов агрессии, провоцируя развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. В результате чего бактериальные антигены и токсины, находящихся в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проникают в субэпителиальный слой слизистой оболочки, провоцируют развитие иммунного ответа в виде клинического или субклинического воспаления, клинически проявляющегося синдромом диареи, так и с модуляцией кишечного микробиома. На этом этапе врачу первичного звена необходимо быть настороженным в отношении активного и раннего выявления возможного инфицирования с учетом эпидемиологического анамнеза и провести тестирование для выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса.

В период развернутой клинической картины и проведения терапии COVID-19 синдром диареи ассоциирован также с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости, гипоксией, нарушением микроциркуляции и негативным действием лекарственных средств (прежде всего, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антиагрегантов и антикоагулянтов), а также возможным вовлечением в патологический процесс печени и поджелудочной железы с нарушением их функциональной активности.

Факторы риска антибиотик-ассоциированной диареи, а также диареи, ассоциированной с *Clostridium dificile*: пожилой возраст, госпитализация, предшествующий прием антибактериальных препаратов, ГКС, иммунодепрессантов, длительный прием кислотосупрессивных препаратов, СД. При лечении пациента в амбулаторных условиях следует провести тестирование для выявления цитотоксинов *Clostridium dificile* в кале и рекомендовать прием обволакивающих средств и пробиотиков. При выявлении цитотоксинов *Clostridium dificile* в кале показана госпитализация. В качестве коррекции синдрома повышенной эпителиальной проницаемости амбулаторным пациентам с наличием диареи может быть рекомендован препарат ребамипид 100 мг 3 раза в сутки.

Наконец, в период реабилитации после перенесенной COVID-19, появление диареи требует прежде всего исключения антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе *Clostridium dificile*-ассоциированной, ишемического колита, а также постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Необходимо также проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями, ведущим клиническим проявлением которых является синдром диареи. Согласно данным эпидемиологических исследований, у лиц молодого возраста после перенесенной инфекции увеличивается вероятность формирования синдрома раздраженного кишечника, что связано с развитием синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, изменением состава микробиоты пищеварительного тракта, а также с изменением психологического статуса пациентов с нарастанием тревоги и депрессии.

Синдром цитолиза. Лабораторный синдром цитолиза у лиц, инфицированных COVID-19, встречается до 50% случаев и может ухудшать прогноз для пациента.

Формирование синдрома повышения печеночных трансаминаз связано с несколькими факторами:

— прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень (проникновение вируса в клетку происходит через связывание S-белка вируса с рецепторами АПФ2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холангиоцитах (59,7% клеток) и гепатоцитах (2,6% клеток);

— иммунное воспаление (цитокиновый “шторм” в рамках системного воспалительного ответа);

— лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами для лечения инфекции;

— проявление ранее не диагностированного заболевания печени либо ухудшение течения хронического заболевания печени.

Как правило, формирование данного лабораторного синдрома совпадает со стадией развернутой клинической картины заболевания и может сохраняться в периоде реабилитации пациента.

Среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени, следует выделять группы риска негативных исходов, связанных с COVID-19:

Группа высокого риска:

— пациенты с аутоиммунным гепатитом, получающие иммуносупрессивную терапию;

— пациенты с декомпенсированным циррозом печени и пациенты с алкогольной болезнью печени;

— пациенты в листе ожидания трансплантации печени с прогрессирующим течением хронических заболеваний печени;

— пациенты после трансплантации печени.

Группа умеренного риска:

— пациенты с компенсированным циррозом печени;

— пациенты с НАЖБП и метаболическими нарушениями (СД, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение).

Привлечение внимания врача первичного звена к возможному развитию синдрома цитолиза в условиях COVID-19 основано на частой встречаемости синдрома и его негативном влиянии на прогноз течения инфекции.

Цитолиз при COVID-19 является мультифакторным состоянием, что делает особенно обоснованным назначение молекул с плейотропным эффектом для его терапии.

Успешный опыт использования и доказанная эффективность УДХК в лечении гепатитов различного генеза делают эту молекулу особенно актуальной в отношении цитолиза, обусловленного COVID-19. УДХК включена во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени, что юридически реализовано в инструкциях по медицинскому применению к препаратам этой группы. Регламентированы показания к применению УДХК при всех видах гепатитов, включая вирусные (без уточнения природы вируса), и лекарственных поражениях печени. Это позволяет рассматривать возможность приоритетного использования препаратов УДХК в программе терапии больных с COVID-19 и сопутствующим поражением печени.

Рекомендуемый режим применения УДХК: 13-15 мг/кг/сут. 2-3 раза в день. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений повреждения печени.

Все пациенты с неосложненным течением заболеваний органов пищеварения и COVID-19 должны вестись амбулаторно.

Гипераммониемия у групп высокого и умеренного риска. Среди групп риска с негативным исходом, связанных с COVID-19, у пациентов с хроническими заболеваниями печени может нарушаться метаболизм аммиака, в результате чего увеличиваются циркулирующие концентрации этого нейротоксичного метаболита, и возникает гипераммониемия. Накопленные провоспалительные медиаторы и аммиак синергетически повреждают гематоэнцефалический барьер, вызывая морфологические и нейрохимические изменения в астроцитах мозга, которые активно участвуют в патофизиологии энцефалопатии, что ухудшает прогнозы пациентов, перенесших COVID-19.

Пациентам в группах риска целесообразна диагностика гипераммониемии и, в случае ее выявления, коррекция препаратами, снижающими концентрацию аммиака (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза и другие).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Согласно эпидемиологическим данным, в условиях ограничительных мероприятий снижается уровень физической активности, меняется характер и калорийность рациона с увеличением доли в суточном рационе углеводов (хлебобулочных изделий и сладкого), что способствует избыточной массе тела и ожирению — ведущему фактору формирования и прогрессирования ГЭРБ.

Целью диспансеризации пациентов с ГЭРБ (с эзофагитом, с пищеводом Барретта) является стойкое купирование симптомов, заживление повреждений слизистой оболочки, профилактика рецидивов и осложнений заболевания (пищевод Барретта и ассоциированная с ним аденокарцинома).

Все плановые обследования проводятся в соответствии с действующими стандартами оказания помощи больным с ГЭРБ. В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации визиты пациентов для оценки эффективности назначенной терапии следует проводить с применением дистанционных средств коммуникации. Проведение планового эндоскопического исследования при неосложненном течении ГЭРБ следует отложить до стойкого улучшения эпидемиологической ситуации и снятия ограничительных мероприятий. При появлении новых симптомов или отсутствии эффекта от терапии рекомендовано проведение плановой эзофагогастродуоденоскопии с биопсией (по показаниям). Показаниями к экстренной диагностической эзофагогастродуоденоскопии являются признаки желудочно-кишечного кровотечения. У пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии эпителия эндоскопический контроль с морфологическим мониторингом проводится через год после установленного диагноза и далее ежегодно, при наличии дисплазии — не реже 1 раза в 6 месяцев.

При назначении медикаментозной терапии больным с ГЭРБ у пациентов с COVID-19 необходимо провести анализ рисков межлекарственных взаимодействий используемых антисекреторных препаратов, антацидов, алгинатов и прокинетиков со средствами, применяемыми в терапии COVID-19.

Базисной терапией ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты данной группы используются не только для купирования симптомов и эпителизации эрозивных дефек-

тов слизистой оболочки пищевода, но и для предупреждения развития таких осложнений, как язва пищевода, стриктура, стеноз, пищевод Барретта. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим минимальными рисками межлекарственных взаимодействий (пантопразол, рабепразол). Длительность терапии при неэрозивной форме — 4 недели, при эрозивной — 8 недель с дальнейшей поддерживающей терапией с использованием ИПП в половинной дозе.

Для достижения основных целей лечения пациентов с ГЭРБ (стойкая и выраженная ремиссия, купирование симптомов у большего процента пациентов, заживление эрозий и язв) необходимо использовать схемы терапии, воздействующие на базисный патогенетический механизм развития рефлюксной болезни — синдром повышенной эпителиальной проницаемости.

Несмотря на статус “золотого стандарта” в лечении ГЭРБ, у 40% пациентов на ИПП сохраняется симптоматика или возникают частые рецидивы заболевания. Решением может служить лечение по принципу базисной патогенетической терапии, с включением в схему ребамипида. Как было показано в ряде исследований, комбинация ИПП с ребамипидом значительно увеличивала эффективность в устранении симптомов ГЭРБ и значительно продлевала период ремиссии.

В качестве вспомогательных средств, сопровождающих терапию ИПП, могут быть назначены антациды, алгинаты, эзофагопротектор, прокинетик в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ГЭРБ. Вместе с тем необходимо учитывать потенциальный риск взаимодействия антацидов с азитромицином, хлорохином и гидроксихролохином. Постоянно обновляющийся перечень межлекарственных взаимодействий представлен на электронном ресурсе Ливерпульской группы по лекарственному взаимодействию (The Liverpool Drug Interaction Group) (https://www.covid19-druginteractions.org/). В отношении эзофагопротектора и алгината случаев неблагоприятного лекарственного взаимодействия не зафиксировано.

Диагностику и эрадикацию инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, длительно получающих ИПП, целесообразно отложить на постпандемический период, т.к. прием антибиотиков может существенно изменить иммунную резистентность организма и способствовать формированию множественной антибиотикорезистентности бактериальной флоры.

Язвенная болезнь. Целью диспансеризации пациентов с язвенной болезнью является стойкое купирование симптомов, рубцевание язвенных дефектов гастродуоденальной зоны, профилактика рецидивов и осложнений заболевания.

Плановые осмотры пациентов, страдающих язвенной болезнью, в условиях пандемии COVID-19 (1 раз в 6 месяцев, в соответствии с приказом Минздрава России от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”) следует проводить с применением дистанционных технологий.

Плановое эндоскопическое исследование целесообразно отложить до снятия ограничений и улучшения эпидемиологических показаний. Вместе с тем проведение эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта необходимо при наличии стойкого болевого синдрома, а также признаков желудочно-кишечного кровотечения (неотложная помощь).

В рамках ДН следует выяснить наличие клинических симптомов заболевания, оценить статус в отношении *H. pylori*, а также прием потенциально ульцерогенных средств. При наличии инфекции *H. pylori* эрадикационную терапию целесообразно отложить по эпидемиологическим показаниям. При неосложненном течении заболевания при доказанном отсутствии *H. pylori* в период обострения необходимо назначить ИПП в терапевтической дозе (пантопразол 40-80 мг/сут., рабепразол 20-40 мг/сут.) на период от 4 до 12 недель в зависимости от локализации и размеров язвенного дефекта и цитопротектор (препараты висмута 480 мг/сут., ребамипид 300 мг/сут.) на 4-6 недель.

При инфицировании COVID-19 и необходимости приема НПВП, антиагрегантов, антикоагулянтов все пациенты, страдающие язвенной болезнью, вне зависимости от стадии заболевания должны получать цитопротектор с высоким профилем безопасности и низким уровнем межлекарственных взаимодействий, эффективный на всём протяжении ЖКТ, для профилактики рецидива и кровотечений из верхних и нижних отделов пищеварительного тракта. При доказанном отсутствии риска кровотечений из нижних отделов ЖКТ, а также скрытых кровотечений, для профилактики рецидива и кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, назначают препараты, имеющие самое низкое сродство к системе цитохрома Р450 (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). Среди всех НПВП наименьший риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии, в том числе у больных с факторами риска) показан для целекоксиба. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение целекоксиба, так как комбинация антикоагулянтов с неселективными НПВП ассоциируется с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

Наиболее полный перечень межлекарственных взаимодействий представлен на сайте The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK) https://www.covid19-druginteractions.org/.

Предлагаемый алгоритм оценки риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с COVID-19, принимающих антикоагулянты, представлен на рисунке 1.

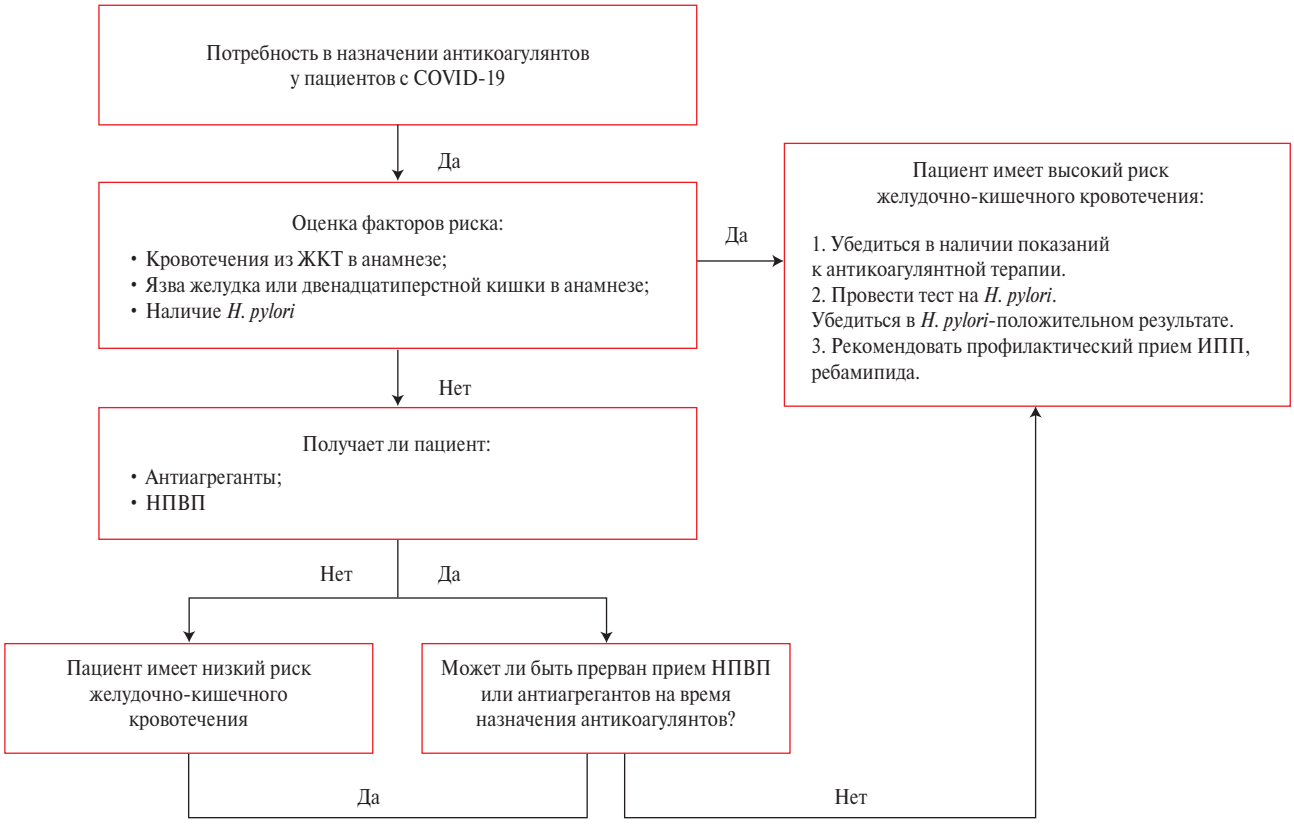


Рис. 1. Алгоритм оценки риска желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с COVID-19, принимающих антикоагулянты.
Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Хронический атрофический гастрит. Целью диспансеризации больных с хроническим атрофическим гастритом в условиях пандемии COVID-19 является профилактика прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки и проведение мероприятий по превенции рака желудка.

Частота наблюдения, а также проведение планового эндоскопического исследования зависит от выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке желудка и регламентируется действующими стандартами оказания медицинской помощи больным с хроническим гастритом. Консультация врача проводится с периодичностью 2 раза в год, в условиях пандемии с применением дистанционных технологий. Общий анализ крови для своевременного выявления анемии и оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий проводится ежегодно. Пациенты с атрофическим гастритом без дисплазии в зависимости от стадии заболевания нуждаются в проведении эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта с применением дополнительных методов визуализации (хромоэндоскопия, NBI) и морфологическим мониторингом с забором гастробиоптатов по протоколу с периодичностью один раз в 1-3 года, с дисплазией — 6 мес.

Основными этиологическими факторами хронического атрофического гастрита являются инфекция *H. pylori* и аутоиммунное воспаление, развивающиеся на фоне синдрома повышенной эпителиальной проницаемости.

Пациентам рекомендуется снизить употребление соли, избыток которой способствует прогрессированию структурных изменений слизистой оболочки, и обогатить рацион свежими овощами и фруктами, содержащими аскорбиновую кислоту и антиоксиданты.

При персистенции *H. pylori* у пациента с хроническим атрофическим гастритом эрадикационную терапию, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, необходимо проводить в плановом порядке. Для торможения прогрессирования структурных изменений слизистой оболочки желудка целесообразно назначение

цитопротектора (препараты висмута 480 мг/сут., ребамипид 300 мг/сут.) на 4-8 недель.

Согласно последним европейским рекомендациям по ведению пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка MAPSII, у таких пациентов целесообразно назначение цитопротектора — ребамипида 300 мг/сут. на 4-8 недель. Авторы рекомендаций отдельно отметили, что в ряде исследований ребамипид показал способность вызывать обратный регресс атрофии, дисплазии и метаплазии слизистой оболочки желудка. Цитопротекторы обладают антагонистическим действием в отношении *H. pylori*, способствуют нейтрализации активных форм кислорода и повреждения ДНК-клеток железистого эпителия, улучшению микроциркуляции и слизеобразования, нормализации клеточного обновления слизистой оболочки желудка, тем самым снижая прогрессирование структурных изменений при атрофическом гастрите.

Пациентам с аутоиммунным гастритом, помимо применения цитопротекторов, необходимо проведение профилактических курсов терапии цианокобаламином для профилактики гематологических (B_{12}-дефицитная анемия) и неврологических (фуникулярный миелоз) проявлений заболевания.

К дополнительным факторам повреждения слизистой оболочки желудка в условиях COVID-19 относятся цитопатическое действие вируса за счет экспрессии рецепторов АПФ2 на поверхности железистого эпителия, системное воспаление, нарушение микроциркуляции, а также агрессивная многокомпонентная терапия с включением НПВП, антикоагулянтов и ГКС. В этой связи целесообразно назначение на период лечения инфекции как цитопротектора, так и ИПП с минимальными рисками лекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут., рабепразол 20 мг/сут.). При назначении ИПП следует учитывать их способность ухудшать морфологическое состояние слизистой оболочки желудка.

Хронический панкреатит (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью. Вирусные инфекции, в том числе COVID-19, могут выступать в качестве фактора, провоцирующего развитие обострения ХП. Сообщается, что распространенность COVID-19 среди пациентов с ХП в анамнезе составляет 7,8%, и этот показатель достоверно выше, чем в популяции. ХП с внешнесекреторной недостаточностью, с формированием синдрома мальабсорбции и трофологической недостаточностью, прежде всего дефицитом белка и жирорастворимого витамина Д, может способствовать увеличению риска инфекций, в том числе COVID-19. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы проявляется при дефиците панкреатической липазы и проявляется симптомами мальдигестии жира и кишечными расстройствами (диарея, стеаторея, полифекалия), и рядом клинических маркеров мальнутриции: снижением массы тела, слабой репарацией, признаками дефицита витаминов, остеопорозом и остеопороз-ассоциированными переломами костей, электролитными нарушениями.

ДН за пациентами с ХП в условиях пандемии COVID-19 должно включать профилактику, своевременную диагностику и лечение обострений, коррекцию экзо- и эндокринной недостаточности.

Пациенты с ХП требуют индивидуализированного подхода к ведению в зависимости от этиологии (токсико-метаболический, билиарнозависимый, аутоиммунный, лекарственный и др.), степени тяжести, наличия осложнений. В соответствии с приказом Минздрава России от 29 марта 2019г № 173н “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”, периодичность наблюдения пациентов с ХП с внешнесекреторной недостаточностью — 2 раза в год. Посещение медицинских организации целесообразно минимизировать до снятия ограничительных мероприятий. Оценку жалоб пациента, мониторинг клинической эффективности и приверженности пациентов назначенной терапии целесообразно осуществлять с применением дистанционных технологий. Перечень лабораторных исследований включает определение амилазы и глюкозы в сыворотке крови, амилазы в моче. Из инструментальных методов в качестве скринингового рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости. Онкомаркер CA19-9 для исключения рака поджелудочной железы определяется лицам с длительностью заболевания >10 лет ежегодно. Важным с точки зрения определения прогноза является оценка трофологического статуса — показатели индекса массы тела, гемоглобина, общего белка, альбумина, абсолютного количества лимфоцитов. В отношении снижения рисков заражения и неблагоприятного течения COVID-19 важным является своевременное выявление и коррекция дефицита витамина Д.

Пациентам с ХП в период пандемии следует придерживаться традиционных рекомендаций — отказ от курения и употребления алкоголя, диетотерапия с достаточным содержанием белка в рационе и ограничением употребления животных жиров и простых углеводов. Необходимо придерживаться полноценного рациона для профилактики трофологической недостаточности и дефицита микронутриентов. Основные принципы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы не связаны с ее этиологией и не отличаются в большинстве консенсусов. Панкреатин для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности должен содержать достаточное количе-

ство единиц липазы в стартовой дозе 25000-40000 единиц на основной прием пищи и 10000-25000 единиц липазы на промежуточный. В случае недостаточной эффективности заместительной терапии дозу панкреатина необходимо удвоить или утроить и/или должны быть назначены ИПП. Заместительная ферментная терапия при внешнесекреторной недостаточности проводится пожизненно в минимально достаточных дозах.

4. Особенности диспансерного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19

4.1. Общие вопросы

Выписка из стационара не означает, что пациент полностью выздоровел. Исходя из данных литературы, 45-50% пациентам с COVID-19, получавшим лечение в стационаре, не требуется дополнительного лечения после выписки. 40-45% пациентов будут нуждаться в какой-либо медицинской и/или социальной помощи и 5-10% пациентам потребуется длительная интенсивная реабилитация. Две трети пациентов будут нуждаться в психологической помощи и поддержке.

После SARS-CoV-2 от 20% до 60% пациентов, по разным данным, имели стойкие изменения на КТ через 12 месяцев после выписки. Несмотря на отсутствие у части из них функциональных нарушений дыхания, у всех отмечалось снижение толерантности к физической нагрузке. Можно предполагать, что сочетание физических вмешательств, таких как физиотерапия, дыхательная гимнастика, правильное питание, когнитивно-поведенческая терапия и применение антидепрессантов может принести пользу.

В настоящее время недостаточно данных об отдаленных последствиях COVID-19 и, возможно, сопутствующие хронические заболевания будут требовать особой тактики наблюдения и лечения.

При выписке пациенту необходимо объяснить важность выполнения всех рекомендаций, поскольку это уменьшит риск новой госпитализации.

Курящие подвержены более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и летального исхода. Курение усугубляет тяжесть заболевания и увеличивает риск смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19. Человек, подвергающийся вторичному воздействию табачного дыма, может быть уязвим к заражению COVID-19 в равной степени с курящим.

Таким образом, лечение никотиновой зависимости — одна из основных задач при ведении пациента COVID-19.

Лечение проводится с учетом степени ее выраженности и включает когнитивно-поведенческую терапию и фармакологическую терапию, которые могут проводиться как отдельно, так и в комбинации. Лечение является эффективным, если оно обеспечивает период воздержания от потребления табачных продуктов в течение не <6 месяцев. В целях фармакологической терапии предпочтительно применение частичных агонистов никотиновых рецепторов, которые являются препаратами, не содержащими никотин.

Кроме свойств частичного агониста, они обладают свойством блокаторов никотиновых рецепторов. Варениклин является фармакологическим препаратом из данной группы с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности, включая пациентов с ССЗ и ХОБЛ. Согласно данным рекомендаций европейских и российских медицинских сообществ, варениклин может применяться как медикаментозное средство для отказа от курения с уровнем доказательности IA. Варениклин включен в клинические рекомендации и методические указания по отказу от курения, разработанные в Российской Федерации различными профессиональными медицинскими обществами и организациями.

Схема назначения варениклина для пациентов с различной степенью тяжести никотиновой зависимости и мотивации к отказу от потребления табака является стандартной. Период лечения составляет 12 недель: 1-3 день — по 0,5 мг 1 раз в день; 4-7 день — по 0,5 мг 2 раза в день; с 8 дня до конца лечения — по 1 мг 2 раза в день. Для лиц с низкой мотивацией к отказу от потребления табачных продуктов дата отказа от табака может не быть заранее установленной, а определиться в процессе лечения при повышении мотивации пациента: пациент может отказываться от курения в период с 7 по 35 день лечения варениклином. Пациентам, которые успешно прекратили потребление табачных продуктов на 5-8 неделе, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель. При успешном прекращении курения к концу 12-й недели рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза/сут. в течение 12 недель.

4.2. Критерии выписки пациента с COVID-19 из стационара

В соответствии с “Временными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции” решение о выписке пациента из стационара может быть принято **до получения** результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 при достижении следующих критериев:

— стойкое улучшение клинической картины;

— исчезновение лихорадки (температура тела <37,5°C);

— отсутствие признаков нарастания дыхательной недостаточности при сатурации на воздухе ⩾95%;

— уменьшение уровня СРБ до уровня <10 мг/л;
— уровень лейкоцитов >3,0×10^9/л.

4.3. Транспортировка больных COVID-19 из стационара

Транспортировка больных COVID-19 из стационара при наличии отрицательного анализа на коронавирус SARS-CoV-2 осуществляется любым доступным транспортом.

При выписке пациента до получения отрицательного результата лабораторного исследования его транспортировка осуществляется санитарным транспортом при условии использования водителем средств индивидуальной защиты (очки, одноразовые перчатки, респиратор соответствующего класса защиты, противочумный костюм 1 типа или одноразовый халат, бахилы).

Пациенту необходимо соблюдать режим самоизоляции до получения отрицательного результата исследования биологического материала на наличие РНК SARS-CoV-2. В случае отсутствия у пациента условий для самоизоляции, рассматривается вопрос о выписке пациента в медицинский обсерватор или другие медицинские организации, обеспечивающие условия изоляции на необходимый срок.

При выписке пациента из стационара необходимо передать информацию о его выписке в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь, по месту прикрепления пациента.

4.4. Экспертиза временной нетрудоспособности при COVID-19

В соответствии с 323 ФЗ, статья 59, экспертиза временной нетрудоспособности граждан в связи с заболеваниями проводится в целях определения способности работника осуществлять трудовую деятельность, необходимости и сроков временного или постоянного перевода работника по состоянию здоровья на другую работу, а также принятия решения о направлении гражданина на медико-социальную экспертизу. Таким образом, необходимость и сроки временной нетрудоспособности определяются с учетом медицинских и социальных критериев трудоспособности. Медицинские критерии включают в себя наличие у пациента клинических проявлений заболевания: симптомы (кашель, одышка, повышение температуры, слабость, утомляемость, низкая толерантность к физической нагрузке и др.), осложнения (наличие признаков дыхательной недостаточности, обструктивного синдрома и др.) и клинический прогноз. Кроме того, выписка пациента к труду после перенесенной COVID-19 возможна при получении двух отрицательных анализов с разницей в 1 день.

Социальные критерии определяют трудовой прогноз при конкретном заболевании, конкретной должности пациента и условиях его труда — отражают все, что связано с профессиональной деятельностью больного: характеристику преобладающего напряжения (физического или нервно-психического), организацию, периодичность и ритм работы, нагрузку на отдельные органы и системы, наличие неблагоприятных условий труда и профессиональных вредностей.

Так, при сохранении небольшой слабости и сниженной толерантности к физической нагрузке при работе в оптимальных и допустимых условиях труда (1-2 класс в соответствии с классификацией условий труда по классам в соответствии с “Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда Р 2.2.2006-05” Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации) — пациент может выполнять работу, не связанную с физическими нагрузками.

Если условия труда и/или трудового процесса превышают гигиенические нормативы (3 класс условий труда), и/или периодичность работы требует значительного физического и эмоционального напряжения (ночные смены, работы в условиях эмоциональных перегрузок) и/или в неблагоприятных микроклиматических условиях (повышенная влажность, повышенная или пониженная температура в помещении и др.) — пациент может приступать к труду после полного восстановления работоспособности. В связи с этим сроки временной нетрудоспособности зависят от тяжести заболевания, его осложнений, а также условий труда пациента.

Средние сроки временной нетрудоспособности при пневмонии определяются стандартами оказания медицинской помощи. В соответствии с Приказом Минздрава России от 09.11.2012г № 741н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи, при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями”, в частности, сроки временной нетрудоспособности составляют 20 дней. Однако в настоящее время нет данных о сроках восстановления трудоспособности при пневмонии, вызванной COVID-19, в связи с этим решение этого вопроса зависит от комплексной оценки медицинских и социальных критериев утраты трудоспособности, и при превышении средних сроков, регламентированных стандартами оказания медицинской помощи, должно быть обосновано, с указанием причин, решением врачебной комиссии медицинской организации.

Учитывая тяжелое течение пневмоний у части пациентов, длительное лечение в условиях отделения реанимации с проведением искусственной вентиляции легких, в некоторых случаях может не про-

изойти полного восстановления трудоспособности. В этих случаях при выявлении признаков стойкой утраты трудоспособности после проведения всех лечебных и реабилитационных мероприятий показано направление на медико-социальную экспертизу.

При выписке из стационара сроки, кратность медицинского наблюдения и объем проводимых обследований зависят от восстановления трудоспособности, тяжести течения заболевания, наличия и тяжести осложнений, развития осложнений после выписки из стационара. Рентгенография и/или КТ выполняются в амбулаторных условиях через 1-2 месяца после выписки из стационара или при необходимости.

4.5. Медицинская помощь на амбулаторном этапе

Медицинская помощь на амбулаторном этапе: медицинское наблюдение, в том числе дистанционное; проведение при необходимости рентгенологического исследования и/или КТ органов грудной клетки; проведение в установленные сроки молекулярно-биологических исследований на наличие РНК коронавируса SARS-CoV-2; пациенту после выписки необходимо соблюдать режим самоизоляции до получения двух отрицательных исследований на наличие РНК SARS-CoV-2 (в том числе взятых при госпитализации).

Необходим телефонный контакт с пациентом сразу же после получения информации о его выписке для уточнения следующей информации:

1. Восстановлена ли трудоспособность (больничный лист открыт или закрыт).

2. Состояние пациента — общее самочувствие, наличия кашля, одышки, повышения температуры тела, толерантности к физической нагрузке.

В соответствии с полученной информацией разрабатывается дальнейшая тактика в отношении пациента. При сохранении признаков нетрудоспособности решается вопрос о продлении листка нетрудоспособности. Необходимо максимально ограничить очные консультации и посещения пациента поликлиники, организовав дистанционный мониторинг по телефону. При выявлении признаков ухудшения состояния — осмотр пациента и определение дальнейшей тактики.

При восстановлении трудоспособности и наличии двух отрицательных результатов пациент выписывается к труду.

Объем и кратность ДН зависят от степени тяжести перенесенной пневмонии.

Необходимо информировать пациентов: если у них развиваются прогрессирующие или новые респираторные симптомы до даты планового осмотра, им следует обратиться за медицинской помощью либо к врачу-терапевту, либо вызвать скорую помощь.

Комплексная оценка после перенесенного COVID-19 должна включать:

1. Оценку наличия и выраженности одышки, оценку потребности в терапии, в т.ч. в кислородотерапии.

2. Оценку и коррекцию вентиляционной функции легких и дыхательной недостаточности.

3. Симптоматическое лечение или паллиативную помощь, когда это необходимо.

4. Рассмотрение необходимости в реабилитации.

5. Оценку психосоциального статуса и последующее решение вопросов в случае необходимости. В некоторых странах рассматривается возможность размещения одиноких пациентов, пациентов с проблемами с жилищными условиями и выписанных из стационара, в контролируемых учреждениях интернатного типа.

6. Оценку наличия тревоги/депрессии и коррекцию.

7. Оценку риска тромбоэмболии легочной артерии.

4.6. Клинические ситуации при пневмонии COVID-19, требующие особого внимания

— легочный фиброз, васкулит и легочная гипертензия — наиболее серьезные и потенциально ограничивающие жизнь пациента;

— ранее не диагностированные, но существовавшие респираторные заболевания;

— респираторные заболевания, существовавшие до COVID-19 и осложнившиеся или нет перенесенной COVID-19 пневмонией.

4.7. Респираторная реабилитация

Согласно Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis (Италия) все пациенты нуждаются в респираторной реабилитации, которая определяется как “междисциплинарное вмешательство, основанное на персонализированной оценке состояния пациента и которое включает, но не ограничивается, физическими тренировками, обучением и последующим изменением поведения для улучшения физического и психологического состояния людей с респираторными заболеваниями”.

Британское торакальное общество (BTS) 04.05.2020г обновило рекомендации по наблюдению за пациентами с клинико-рентгенологическим диагнозом пневмонии COVID-19 (лабораторные исследования в данных рекомендациях не рассматриваются). Предлагается там, где это возможно, применять дистанционные технологии с целью снижения ожидаемой нагрузки на службы системы здравоохранения после вспышки COVID-19. Отсутствие надежной доказательной базы означает, что в консультации со своим пациентом врач

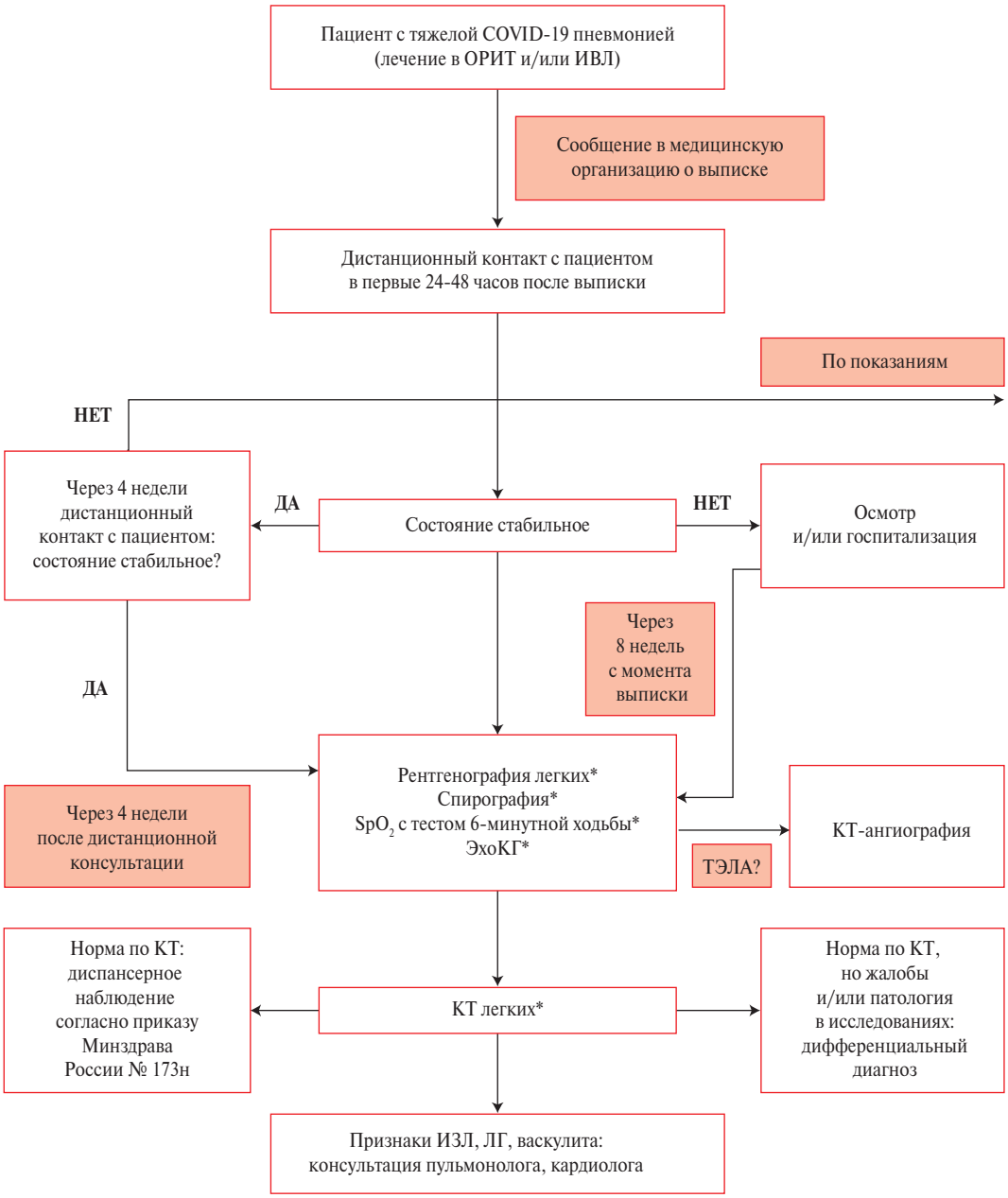


Рис. 2. Алгоритм ДН пациента с тяжелой COVID-19 пневмонией (адаптировано из British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. https://brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/).
Примечание: * — при выявлении патологии провести КТ легких, если до этого была проведена рентгенография легких.
Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, КТ — компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом.

может и должен, когда это необходимо, использовать персонифицированный подход к пациенту, даже если это будет отклонением от рекомендаций. Эксперты считают, что процесс восстановления после COVID-19, вероятно, будет у разных групп пациентов неоднородным, а иногда непредсказуемым.

Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию, мероприятия по легочной реабилитации должны проводиться пациентом самостоятельно. В этом случае рекомендации, составление плана легочной реабилитации, мониторинг ее проведения и эффективности осуществляются лечащим врачом, который наблюдает пациента. Если есть возможность привлечь к работе врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта — такого рода дистанционные консультации (при возможности и необходимости — очные) должны быть организованы. В этом случае врач-терапевт

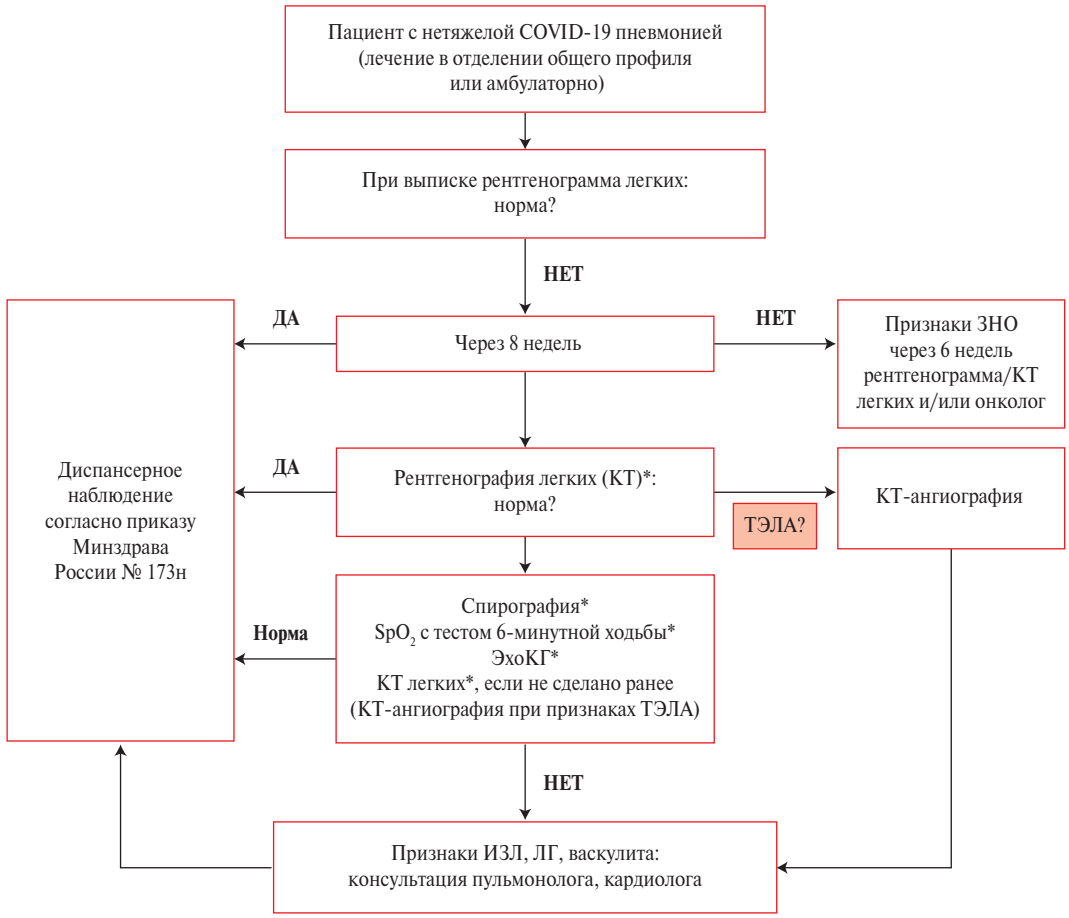


Рис. 3. Алгоритм ДН пациента с нетяжелой COVID-19 пневмонией (в т.ч. получавших лечение амбулаторно) (адаптировано British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. https://brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/).

Примечание: * — при выявлении патологии провести КТ легких, если до этого была проведена рентгенография легких.

Сокращения: ЗНО — злокачественное новообразование, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, КТ — компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом.

участковый/врач общей практики осуществляет контроль над выполнением мероприятий по реабилитации. Это могут быть прогулки (при отсутствии противопоказаний, в т.ч. касающихся положительного анализа на COVID-19) в заданном темпе на заданные расстояния, с оценкой динамики толерантности к физической нагрузке, физические упражнения дома, дыхательная гимнастика и др.

Если на момент выписки реабилитационные мероприятия проводить невозможно — в дальнейшем необходимо провести повторную оценку возможности их назначения.

4.8. Алгоритмы диспансерного наблюдения при пневмонии, вызванной COVID-19

Рекомендуются два алгоритма ДН в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 и наличия осложнений (рис. 2 и рис. 3).

4.8.1. Пациенты, которые в стационаре нуждались в реанимации или интенсивной терапии в связи с тяжелой пневмонией

Это пациенты, которым длительно проводилась искусственная вентиляция легких, и при выписке имеются признаки и симптомы значительных функциональных/органических нарушений. Пациентам этой группы рекомендовано дистанционное наблюдение (в тех случаях, когда это возможно). Если пациент выписывается в удовлетворительном состоянии, то через 4 недели рекомендуется дистанционное консультирование (общая оценка состояния, выявление симптомов, подозрительных на тромбоэмболию, депрессию) (рис. 1). При выявлении симптомов и признаков жизнеугрожающих состояний пациент направляется в приемное отделение дежурной больницы.

Посещение врача рекомендуется через 8 недель после выписки. Рекомендуется проведение:

— рентгенографии органов грудной клетки*;
— спирографии*;
— измерение SpO_2 (сатурация) в покое и при нагрузке (возможно проведение теста с 6-минутной ходьбой с определением сатурации до и после теста)*;
— ЭхоКГ;
— других методов исследования по мере необходимости;
* — при выявлении патологии — проведение КТ легких.

Дальнейшая тактика ДН определяется наличием или отсутствием изменений по результатам осмотра и/или обследования:

— при отсутствии жалоб и патологических изменений по результатам исследований дальнейшее ДН осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России № 173н с определением сатурации и проведением рентгенографии легких;

— при выявлении на КТ легких патологических изменений (признаки интерстициальных болезней легких, васкулита) рекомендуется направление к специалисту (пульмонологу);

— при отсутствии патологических изменений на КТ легких, но наличии у пациента жалоб или изменений в результатах других исследований, рекомендуется провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями.

4.8.2. Пациенты с перенесенной пневмонией COVID-19 легкой или среднетяжелой степени тяжести, которые не нуждались в лечении в ОРИТ (в том числе пациенты, которые проходили лечение амбулаторно)

1. **Пациенты, у которых при выписке из стационара патологических изменений на КТ и рентгенографии легких не определяется**, наблюдаются в соответствии с Приказом Минздрава России № 173н с определением сатурации и проведением рентгенографии легких (рис. 2).

2. В том случае, если **в процессе стационарного лечения выявлено подозрение на злокачественный процесс в легких**, рекомендуется провести повторную рентгенографию органов грудной клетки через 6 недель после выписки, при необходимости направить пациента на КТ легких и проконсультировать с онкологом.

3. **Если при выписке из стационара у пациента сохранялись изменения на рентгенограмме или КТ легких**, рекомендуется визуализирующее исследование (рентгенография легких, КТ) **через 8 недель** после последнего КТ легких и/или рентгенографии органов грудной клетки. Рекомендуется организация дистанционного направления пациента на исследование.

3.1. Если **патологии не выявлено**, пациенту даются рекомендации при появлении симптомов болезни обратиться к врачу. ДН пациента, перенесшего пневмонию, осуществляется в течении года в соответствии с приказом Минздрава России № 173н с определением сатурации и проведением рентгенографии легких.

3.2. Если **патологические изменения** выявлены на рентгенограмме легких:

— проведение спирографии (запись и последующее клиническое консультирование специалистом может быть выполнено дистанционно)*;
— измерение SpO_2 (сатурация) в покое и при нагрузке (возможно проведение теста с 6-минутной ходьбой с определением сатурации до и после теста)*;
— ЭхоКГ*;
— при подозрении на ТЭЛА рекомендуется сразу выполнить КТ-ангиографию легочных артерий;
— при подозрении на интерстициальные болезни легких — КТ высокого разрешения;
— * — при выявлении патологии провести КТ легких, если до этого была проведена рентгенография легких.

В том случае, если на КТ легких выявлены патологические изменения (признаки интерстициальных заболеваний легких, легочных васкулитов, легочной гипертензии), рекомендуется направление к специалисту (пульмонологу, кардиологу).

Если патологические изменения не выявлены, но у пациента имеются жалобы или изменения в результатах других исследований, рекомендуется провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями/состояниями.

Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы целесообразно проводить одновременно с визуализирующими исследованиями легких. Биохимические анализы крови мониторируют при их предшествующих изменениях в зависимости от клинического состояния пациента.

5. Заключение

Организация и клинические аспекты проведения ДН пациентов с ХНИЗ в условиях пандемии COVID-19 в первую очередь требуют организации дистанционного консультирования с использованием телемедицинских технологий. Необходимо обратить внимание на возможные межлекарственные взаимодействия в случае развития у пациента COVID-19. Наблюдение пациентов, перенесших COVID-19, по-прежнему не имеет большой доказательной базы для разного вида вмешательств и проводится, исходя из клинической характеристики и тяжести инфекционного процесса. Опыт дистанционного ДН пациентов с использованием персональных медицинских изделий и телемедицинских технологий целесообразно далее тиражировать и предусмотреть соответствующие мероприятия в региональных программах модернизации первичного звена здравоохранения.

6. Список литературы

1. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19 Last Updated: February 11, 2021 https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/.
2. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8:2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
3. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covidpneumonia/.
4. Connors JM, Brooks MM, Sciurba FC, et al.; ACTIV-4B Investigators. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(17):1703-12. doi:10.1001/jama.2021.17272.
5. COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NICE guideline. https://www.nice.org.uk/guidance/ng168.
6. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. NICE guideline. https://www.nice.org.uk/guidance/ng165.
7. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline. https://www.nice.org.uk/guidance/ng166.
8. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID-19 and the Patient with Obesity — The Editors Speak Out. Obesity Research Journal. April 01, 2020. doi:10.1002/oby.22808.
9. https://college.acaai.org/acaai-statement-covid-19-and-asthma-allergy-and-immune-deficidity-patients-3-12-20 (по состоянию на 27 марта 2020 г.).
10. https://www.nice.org.uk/covid-19.
11. https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?sectionName=ADVICE%20RELATED%20TO%20COVID-19%20PANDEMIC&topicRef=127759&anchor=H1664899454&source=see_link#H1664899454.
12. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COV-ID.pdf.2020.
13. Interim guidance "Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19)", WHO, 19 March 2020.
14. Huang YT, Lee YC, Hsiao CJ. Hospitalization for ambulatory-care-sensitive conditions in Taiwan following the SARS outbreak: a population-based interrupted time series study. J Formos Med Assoc. 2009;108(5):386-94. doi:10.1016/S0929-6646(09)60082-6.
15. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. Italian Thoracic Society (ITS-AIPO), Association for the Rehabilitation of Respiratory Failure (ARIR) and the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfvcw5medm1d.
16. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. J Glob Antimicrob Resist. 2020;21:22.
17. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Allergy. 2020;75(10):2445-76. doi:10.1111/all.14462.
18. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
19. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
20. The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. [Internet] Available at: https://www.cov-id19-druginteractions.org.
21. Wilcox CS, Pitt B. When Off Target Effects Are On Target: The Role Of Spironolactone In Patients With COVID-19. Preprints 2021, 2021050414. doi:10.20944/preprints202105.0414.v1.
22. You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. Lancet Oncol. 2020;21(5):619-21. doi:10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
23. Zhao M, Wang M, Zhang J, et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. Biomed Pharmacother. 2020;127:110230. doi:10.1016/j.biopha.2020.110230.
24. Арутюнов Г. П., Козиолова Н. А., Тарловская Е. И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология. 2020;60(5):4-14.
25. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 13 (14.10.2021).
26. Временные практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19.
27. Глобальная инициатива по астме (GINA). Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы. www.ginasthma.org (по состоянию на 27 марта 2020 г.).
28. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Лякишев А. А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца (Практические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;3:3-33.
29. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова 9-й выпуск, 2019.
30. Методические рекомендации по организации дистанционного наблюдения больных артериальной гипертензией (г. Москва, 2019 г., ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" Минздрава России).
31. Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека МР 3.1.0173-20 "Профилактика инфекционных заболеваний. Организация противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19".
32. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 мая 2020 года № 15 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)".

33. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 № 198н “О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19”.
34. Брико Н. И., Зуева Л. П., Любимова А. В. и др. Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. Версия 2 от 14.05.2020. 46 с.
35. Рекомендации по использованию и обработке защитной одежды и средств индивидуальной защиты при работе в контакте с больными COVID-19 (подозрительными на заболевание) либо при работе с биологическим и материалом от таких пациентов. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 09.04.2020 № 02/6475-2020-32.
36. Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) https://rae-org.ru/rukovodstvo-dlya-lyudey-s-saharnym-diabetom-pri-koronavirusnoy-infekcii-mezhdunarodnyy-opyt.
37. Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Дедов И. И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):35-46.
38. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
39. Шляхто Е. В. и др. Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 1 от 17.04.2020 г.
40. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Методические рекомендации НМИЦ эндокринологии, 21.04.2020 https://www.endocrincentr.ru/obshchaya-informaciya-0.

7. Список использованных сокращений

COVID-19 — инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
SARS-CoV-2 — новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019-2020гг
SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа
БА — бронхиальная астма
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГКС — глюкокортикостероиды
ГПП-1 — глюкогоноподобный пептид-1
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДН — диспансерное наблюдение
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗНО — злокачественные новообразования
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИПП — ингибиторы протонной помпы
КТ — компьютерная томография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер типа 2
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РААС — ренин-ангиотензиновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
СГКС — системные глюкокортикостероиды
СД — сахарный диабет
СИЗ — средства индивидуальной защиты
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТП — трепетание предсердий
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
УФБИ — ультрафиолетовое бактерицидное излучение
ФП — фибрилляция предсердий
ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
ХОБЛ — хроническая обструктивная легочная болезнь
ХП — хронический панкреатит
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография

8. Состав Рабочей группы

Драпкина Оксана Михайловна — директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России.

Дроздова Любовь Юрьевна — руководитель лаборатории поликлинической терапии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Авдеев Сергей Николаевич — директор клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий кафедрой пульмонологии, руководитель клинического отдела ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН.

Бойцов Сергей Анатольевич — генеральный директор ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Иванова Екатерина Сергеевна — руководитель отдела координации профилактики и укрепления общественного здоровья в регионах ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской профилактике ЦФО, кандидат медицинских наук.

Каприн Андрей Дмитриевич — генеральный директор ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, директор МНИОИ им. П. А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России (Центральный, Приволжский, Северо-Кавказский федеральные округа), профессор, доктор медицинских наук, академик РАН.

Куняева Татьяна Александровна — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Республики Мордовия "Мордовская республиканская центральная клиническая больница", доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения, главный специалист терапевт-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Мордовия, главный терапевт Приволжского федерального округа Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Лавренова Евгения Александровна — врач-эндокринолог, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Ливзан Мария Анатольевна — ректор ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Сибирского федерального округа Минздрава России.

Маев Игорь Вениаминович — проректор по учебной работе ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России, профессор, академик РАН.

Раковская Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории поликлинической терапии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Самородская Ирина Владимировна — главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, доктор медицинских наук.

Чесникова Анна Ивановна — профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист терапевт Южного федерального округа Минздрава России.

Шепель Руслан Николаевич — заместитель директора по перспективным направлениям медицинской деятельности ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Центрального федерального округа Минздрава России.





ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ GREEN CROSS
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРЕМИЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ ПРЕМИЯ МОСКВА
БРЕНД ГОДА
ЛОНЧ ГОДА
2019

ЛП-001831

РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ – ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ [1, 2, 3, 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.

www.rebagit.ru

PRO.MED.CS Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В, Алексанян Л.А. и др. Согласованная 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). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин 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. 5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирин-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru.

реклама ЛП-003388 от 28.12.15

Помогает:
- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА





УРСОСАН® ФОРТЕ

В форме таблеток в дозе 500 мг БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ
- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ, Мультицентровое исследование УСПЕХ
** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

PRO.MED.CS Praha a.s.
WWW.URSOSAN.RU

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ