

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

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCIENCE INDEX 3,0
SCOPUS 0,9



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

 @CardiovascularTherapyPrevention

№ 1, 2022

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: 12 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 21 1'2022

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Заведующий редакцией

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научный редактор

Корректор

Выпускающий редактор

Шеф-редактор

Адрес Редакции:

Издательство:

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Чекрыгина Л. Л. (Москва, Россия)

Рыжова Е. В. (Москва, Россия)

Родионова Ю. В. (Москва, Россия)

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

e-mail: cardioasc.journal@yandex.ru

Тел. +7 (499) 553 67 78

ООО “Силиция-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
Impact-factor (2020) 1,584**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Periodicity: 12 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.21 1'2022

Editor-In-Chief

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

Deputy Chief Editors

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

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

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

Executive Secretary

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

Editorial Assistant

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Senior editor

Metelskaya V. A. (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)

Editorial office

Petroverigsky per., 10, str. 3

Moscow 101990, Russia

e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru

+7 (499) 553 67 78

Publisher

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Острый инфаркт миокарда

Диль С. В., Вышлов Е. В., Рябов В. В.

Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда

Сердечно-сосудистый риск

Акопян А. А., Стражеско И. Д., Кляшторный В. Г., Орлова Я. А.

Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Альнасер М., Сычев И. В., Пушкина Я. А., Гончарова Л. Н.

Сравнительная оценка краткосрочного прогноза у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без проведения чрескожного коронарного вмешательства на основании использования шкал GRACE, TIMI, REKORD, PREDICT

Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Маслова М. Ю., Ковалевская Е. А., Сванадзе А. М.

Влияние уровня потребления соли на клиническое течение и гемодинамику у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Невзорова В. А., Бродская Т. А., Шахгельдян К. И., Гельцер Б. И., Костерин В. В., Присеко Л. Г.

Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае)

Генетика в кардиологии

Плехова Н. Г., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Елисеева В. С.

Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа

Васильев С. В., Аксельрод А. С., Желанкин А. В., Шекокихин Д. Ю., Генерозов Э. В., Шарова Е. И., Стоногина Д. А.

Циркулирующие микроРНК-21-5p, микроРНК146a-5p, микроРНК320a-3p у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца

Исследования в кардиологии

Елфимова А. Э., Типисова Е. В., Молодовская И. Н., Аликина В. А.

Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа

Contents

Address to the readers

Original articles

Acute myocardial infarction

Dil S. V., Vyshlov E. V., Ryabov V. V.

Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction

Cardiovascular risk factors

Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Klyashtorny V. G., Orlova Ya. A.

Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors

Alnaser M., Sychev I. V., Pushkina Ya. A., Goncharova L. N.

Comparative assessment of short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome without percutaneous coronary intervention based on the GRACE, TIMI, RECORD, PREDICT scales

Poteshkina N. G., Krylova N. S., Maslova M. Yu., Kovalevskaya E. A., Svanadze A. M.

Effect of salt intake on clinical course and hemodynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Nevzorova V. A., Brodskaya T. A., Shakhgeldyan K. I., Geltser B. I., Kosterin V. V., Priseko L. G.

Machine learning for predicting 5-year mortality risks: data from the ESSE-RF study in Primorsky Krai

Genetics in cardiology

Plekova N. G., Brodskaya T. A., Nevzorova V. A., Repina N. I., Eliseeva V. S.

Single nucleotide substitutions in the matrix metalloproteinase 9 gene in hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District

Vasiliev S. V., Akselrod A. S., Zhelankin A. V., Shekochikhin D. Yu., Generozov E. V., Sharova E. I., Stonogina D. A.

Circulating miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-320a-3p in patients with atrial fibrillation in combination with hypertension and coronary artery disease

Studies in cardiology

Elfimova A. E., Tipisova E. V., Molodovskaya I. N., Alikina V. A.

Adaptive potential of cardiovascular system and its relationship with sex hormones and dopamine levels in women of Arkhangelsk Oblast and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

Мнение по проблеме

Шальнова С. А.

Комментарии к разделу “Оценка сердечно-сосудистого риска” в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года

Обзоры литературы

Ким О. Т., Драпкина О. М.

Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов

Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Петрова Т. С.,
Кашталап В. В., Цыганкова Д. П.

Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент?

Осипова Е. В., Осипова Е. А., Мельникова Л. В.

Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии

Сорокоумов В. А.

Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками

Кочергин Н. А., Кочергина А. М.

Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Астанина С. Ю.

Вопросы реформирования профессионального медицинского образования в России

Opinion on a problem

Shalnova S. A.

Comments on the section “Cardiovascular risk estimation” in the 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Literature reviews

Kim O. T., Drapkina O. M.

Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes

Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Petrova T. S.,
Kashtalap V. V., Tsygankova D. P.

Healthy nutrition in secondary prevention after myocardial infarction. What to focus on?

Osipova E. V., Osipova E. A., Melnikova L. V.

Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy

Sorokoumov V. A.

Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management

Kochergin N. A., Kochergina A. M.

Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

Astanina S. Yu.

Issues of reforming professional medical education in Russia

Уважаемые читатели,

перед вами — первый выпуск журнала “Кардио-васкулярная терапия и профилактика” в 2022 году. С этого года наш журнал будет выходить ежемесячно.

Формирование номеров останется прежним, но мы продолжаем совершенствоваться, поэтому будем предлагать нашим читателям новые публикации на интересные и важные темы.

Впервые создадим и выпустим отдельные тематические номера, посвященные сердечно-сосудистой хирургии, ангиологии и аритмологии, укреплению общественного здоровья и биобанкированию. Еще одной формой приглашения наших читателей к размышлению над клиническими проблемами и дискуссией станет выпуск номера, где будут собраны проблемные статьи с сопровождением мнения приглашенного редактора.

В каждом из наших очередных номеров планируется размещение статей, посвященных отдельной проблеме, не всегда целиком клинической, но оказывающей огромное влияние на повседневную деятельность врача: и кардиолога, и терапевта.

Акопян А. А. и соавт. при изучении влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, приходят к выводу, что определение биологического возраста сосудов может помочь в стратификации риска и своевременной профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Потешкина Н. Г. и соавт. исследуют уровень потребления соли (NaCl) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и впервые демонстрируют его роль в формировании клинико-гемодинамического статуса больных. Высокое потребление NaCl является фактором повышения сердечно-сосудистого риска, а низкое потребление NaCl может оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая частоту инсультов, инфарктов миокарда и количество госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности.

В настоящее время ожирение стало одной из самых серьезных проблем общественного здоровья. В обзоре *Ким О. Т. и Драпкиной О. М.* обсуждается роль жировой ткани в процессе эволюции человека, факторы, определяющие склонность человека к ожирению, основные гипотезы происхождения



ожирения и вытекающие из них потенциальные стратегии профилактики и лечения. Также рассматривается эволюционное значение висцеральной жировой ткани, этнические и гендерные особенности, связанные с ее распределением.

Рационализация пищевого поведения у пациентов после инфаркта миокарда является предметом многочисленных дискуссий. В обзоре *Барбараш О. Л. и соавт.* проанализированы существующие подходы к модификации питания пациентов в рамках вторичной профилактики инфаркта миокарда.

В разделе “Мнение по проблеме” в статье *Шальной С. А.* обсуждается новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска в клинической практике, представленный в Европейских рекомендациях 2021 года. Высказывается мнение, что в настоящих условиях их внедрение в практику преждевременно, поскольку система здравоохранения не готова к обновлению, и необходимо время для адаптации к условиям практического здравоохранения, пересмотр условий диспансеризации и профилактических осмотров, что потребует финансовых затрат.

Проблемам профессионального медицинского образования в России посвящена статья *Астаниной С. Ю.*

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

Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда

Диль С. В., Вышлов Е. В., Рябов В. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр. Томск, Россия

Несмотря на современные достижения в технике чрескожных коронарных вмешательств, рефрактерный синдром no-reflow остается серьезной проблемой, которая способствует ухудшению госпитального и долгосрочного прогноза. Адреналин в более низких дозах может проявлять сильные агонистические свойства бета-рецепторов, которые опосредуют коронарную вазодилатацию.

Цель. Исследование направлено на оценку эффективности и безопасности интракоронарного введения адреналина и верапамила, а также их комбинации по сравнению со стандартным лечением у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным коронарным синдромом no-reflow во время чрескожных коронарных вмешательств.

Материал и методы. Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным синдромом no-reflow будут рандомизированы в 4 группы: только стандартная терапия, интракоронарное введение адреналина, верапамила, адреналина + верапамила. У всех пациентов будет проведена оценка эпикардального кровотока с использованием шкалы TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), MBG (Myocardial Blush Grade), пикового уровня тропонина, динамики сегмента ST, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Результаты. На основании фармакодинамических эффектов адреналина и верапамила ожидается, что их комбинация будет иметь более сильный сосудорасширяющий эффект.

Заключение. Если исследование EPIVER (Intracoronary administration of EPInephine and VERapamil in the refractory no-reflow phenomenon) окажется успешным, появится новый более эффективный метод лечения рефрактерного феномена no-reflow, который обеспечит более полное сохранение систолической функции левого желудочка, улучшит прогноз и клиническое течение заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, феномен no-reflow.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT04573751 (ClinicalTrials.gov Identifier).

Поступила 04/06-2021

Рецензия получена 17/06-2021

Принята к публикации 03/08-2021



Для цитирования: Диль С. В., Вышлов Е. В., Рябов В. В. Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2936. doi:10.15829/1728-8800-2022-2936

Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction

Dil S. V., Vyshlov E. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Despite modern advances in performing percutaneous coronary interventions, refractory no-reflow remains a serious problem that worsens in-hospital and long-term prognosis. Low-dose adrenaline may exhibit potent beta-receptor agonist properties that mediate coronary vasodilation.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of intracoronary administration of epinephrine and verapamil, as well as their combination, compared with standard treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and refractory no-reflow during percutaneous coronary interventions.

Material and methods. Patients with STEMI and refractory no-reflow will be randomized into 4 groups: standard therapy, intracoronary

adrenaline, intracoronary verapamil, intracoronary epinephrine + verapamil. All patients will be assessed for epicardial blood flow using the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Myocardial Blush Grade (MBG) scales, peak troponin levels, ST segment changes, echocardiography, magnetic resonance imaging, and dynamic single photon emission computed tomography.

Results. Based on the pharmacodynamic effects of epinephrine and verapamil, their combination is expected to have a more potent vasodilating effect.

Conclusion. If the Intracoronary administration of EPInephine and VERapamil in the refractory no-reflow phenomenon (EPIVER) study will be successful, a novel, more effective method for managing refractory

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dil.stanislav@mail.ru

Тел.: +7 (913) 100-63-66

[Диль С. В. — м.н.с., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3692-5892, Вышлов Е. В. — в.н.с., доцент, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3699-4807, Рябов В. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329].

no-reflow phenomenon will appear. This will ensure better preservation of left ventricular systolic function, as well as improve the prognosis and clinical course of the disease.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, no-reflow phenomenon.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT04573751 (ClinicalTrials.gov Identifier).

Dil S.V.* ORCID: 0000-0003-3692-5892, Vyshlov E.V. ORCID: 0000-0002-3699-4807, Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author:
dil.stanislav@mail.ru

Received: 04/06-2021

Revision Received: 17/06-2021

Accepted: 03/08-2021

For citation: Dil S.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2936. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2936

EF — Ejection Fraction, IC — Intracoronary, LV — Left Ventricular, MRI — Magnetic Resonance Imaging, MVO — Microvascular Obstruction, PCI — Percutaneous Coronary Intervention, SPECT — Single-Photon Emission Computed Tomography, STEMI — ST Elevation Myocardial Infarction, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Introduction

Current guidelines support the choice of percutaneous coronary intervention (PCI) as the preferred reperfusion strategy in patients with acute ST — segment elevation myocardial infarction (STEMI) [1, 2]. The aim of the procedure is the restoration of infarct-related artery patency and the achievement of microvascular reperfusion without delay. No-reflow syndrome is defined as the persistence of compromised myocardial perfusion in the area supplied by infarct-related coronary artery after restoration of epicardial artery patency. It can be attributed to the high resistance of microvascular blood flow developing on the background of infarct-related coronary artery opening. No-reflow syndrome may negate the benefits of early restoration of culprit artery patency, which translates into the suboptimal PCI results, leading to a worse in-hospital and long-term prognosis [3].

According to clinical guidelines, nitrates, adenosine, platelet IIb/IIIa receptor inhibitors and thromboextraction can be used to prevent and treat this complication. These methods have demonstrated the ability to improve coronary blood flow in experiment and small clinical trials [4, 5], however, limiting the zone of myocardial necrosis and improving disease outcomes have not been achieved [6-8].

The search for new methods of influencing the pathogenetic links of this complication is urgent. One of the main potentially reversible factors in the no-reflow phenomenon pathogenesis, along with microvascular obstruction (MVO), is microvascular arteriolar spasm [3]. Thus, this problem of emergency cardiology remains relevant and requires further research, new methods of prevention and treatment.

While the major effects of high-dose epinephrine administration constitute of positive inotropic and chronotropic actions mediated by beta-1 receptor stimulation, lower doses may induce coronary vasodilation owing to their beta-2 receptor agonist properties [9]. In 2002, a study was conducted, in which 29 patients with no-reflow phenomenon were injected with intracoronary adrenaline, which led to a

significant improvement in coronary blood flow and the achievement of TIMI 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) in 69% of cases [10]. The RESTORE study (The Efficacy and safety of intracoronary Epinephrine versus conventional treatmentS alone in STEMI patients with refractORY coronary no-rEflow) included 30 STEMI patients who developed a refractory no-reflow phenomenon during primary PCI. Patients were randomized to either intracoronary epinephrine (n=14) or standard treatment (n=16). According to the study results, there was a significant improvement in coronary blood flow in the epinephrine group: TIMI-3: 28,6 vs 18,8% and TIMI-2: 64,3 vs 12,5% (p=0,004). The difference in the combined endpoint of death + heart failure reached statistical significance: 35,7 vs 81,25% (p=0,01). At the same time, left ventricular (LV) ejection fraction (EF) one day after the procedure in the adrenaline group increased significantly compared to the study before PCI: 44,57±8,20 vs 36,9%±13,9% (p=0,01), while the patients of the control group did not demonstrate such positive dynamics: 40,93±34,48 vs 38,31±14,70% (p=0,45) [11].

Another drug with a pronounced coronary vasodilation effect is verapamil. A meta-analysis that included 8 randomized studies with a total of 494 patients showed that intracoronary bolus administration of verapamil/diltiazem provided a statistically significant reduction in the manifestations of the no-reflow phenomenon and a decrease in MACE (Major Adverse Cardiac Events) within 6 months of observation [12]. Present trial aims to estimate the efficacy and safety of intracoronary (IC) epinephrine and verapamil administration, as well as their combination versus standard treatment in patients with STEMI and refractory coronary no-reflow despite conventional treatments during PCI.

Methods/Design

This study is an open-label, randomized, single-center, prospective trial. Study intends to assess the safety and efficacy of IC administration of epinephrine and/or verapamil versus standard therapy following

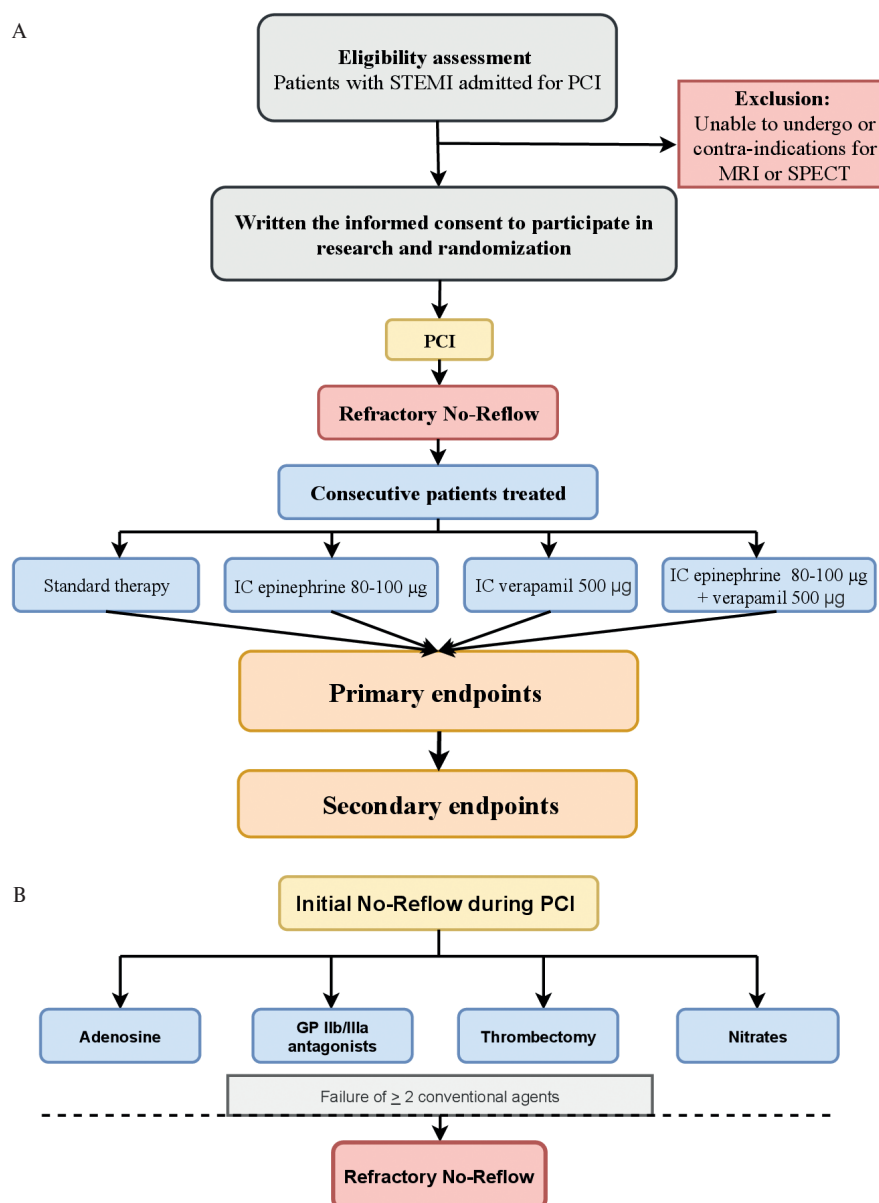


Figure 1 (A) Flow chart of the study design; (B) Flow diagram on the standard therapeutic procedures and determination of refractory no-reflow. Note: BP — Blood Pressure, EDV — End-Diastolic Volume, ESV — End-Systolic Volume, EF — Ejection Fraction, GP — Glycoprotein, HR — Heart Rate, IC — Intracoronary, MRI — Magnetic Resonance Imaging, MVO — Microvascular Obstruction, SPECT — Single-Photon Emission Computed Tomography, PCI — Percutaneous Coronary Intervention, STEMI — ST Elevation Myocardial Infarction, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

onset of severe refractory no-reflow despite guideline-directed conventional pharmacologic and device-based treatment. The study was approved by the biomedical ethics committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Protocol No 203 on October 14, 2020. Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04573751; registered on October 19, 2020.

Written informed consent for the intervention will be obtained from all patients upon admission prior to enrollment in the study. Patients enrolled have rights to withdraw at any time point and the reasons will be documented.

Consecutive patients with STEMI and refractory no-reflow will be randomized by the envelope method into 4 groups: standard therapy only, epinephrine, verapamil, epinephrine + verapamil. IC epinephrine will be administered at a dose of 80-100 µg and verapamil at a dose of 500 µg. The dose of IC epinephrine was selected empirically and based on the experience of previous studies [10, 11, 13]. The dose of IC verapamil was selected based on the experience of previous studies [12, 14]. All patients will undergo an assessment of epicardial blood flow by TIMI and MBG (Myocardial Blush Grade) before and after a bolus of epinephrine and/or verapamil, peak troponin level, ST segment

dynamics, echocardiography on 1-3 and 7-10 day, magnetic resonance imaging (MRI) on 2 day, dynamic Single-photon emission computed tomography (SPECT) on 7 day (Figure 1 A). A flow diagram describing the temporal phases of standard therapeutic procedures relative to the diagnosis of no-reflow onset prior is shown in Figure 1 B. Patient clinical, laboratory and instrumental data will be taken from the medical record, 30-day clinical outcomes will be obtained by calling. Baseline and follow-up evaluation is shown in Figure 2. Graphical Abstract is shown in Figure 3.

Sample size

Taking into account the results of previous studies assessing the use of epinephrine in the setting of no-reflow phenomenon [11] and Using the Bland-Alrman method [15, 16] for sample size calculation, we determined the minimum necessary number of patients enrolled in each group to be 30 (total 120), in order achieve 80% power with 0,05 statistical significance level.

Inclusion Criteria:

- Patients with ST-elevation myocardial infarction.
- Infarct-related artery TIMI flow grade 0-2 during the interventional procedure after the initial opening of the vessel.
- Written informed consent to participate in research.

Exclusion Criteria (for all groups):

- Inability to undergo or contra-indications for MRI or dynamic SPECT.

Determinations

We will define refractory no-reflow as the no-reflow episode not resolving with the combined administration of at least two conventional strategies including nitrates, thrombectomy, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and adenosine.

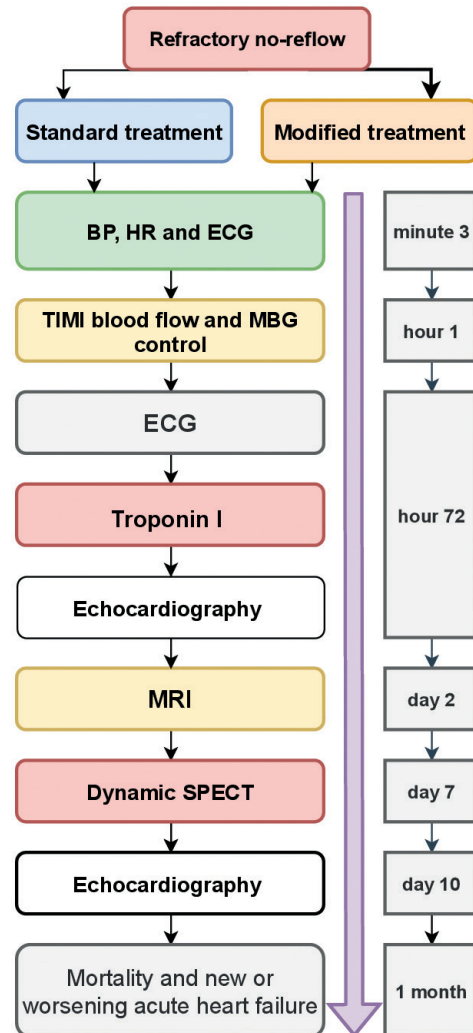


Figure 2 Baseline and follow-up evaluation.

Note: BP — Blood Pressure, ECG — Electrocardiography, HR — Heart Rate, MBG — Myocardial Bluch Grade, MRI — Magnetic Resonance Imaging, SPECT — Single-Photon Emission Computed Tomography, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

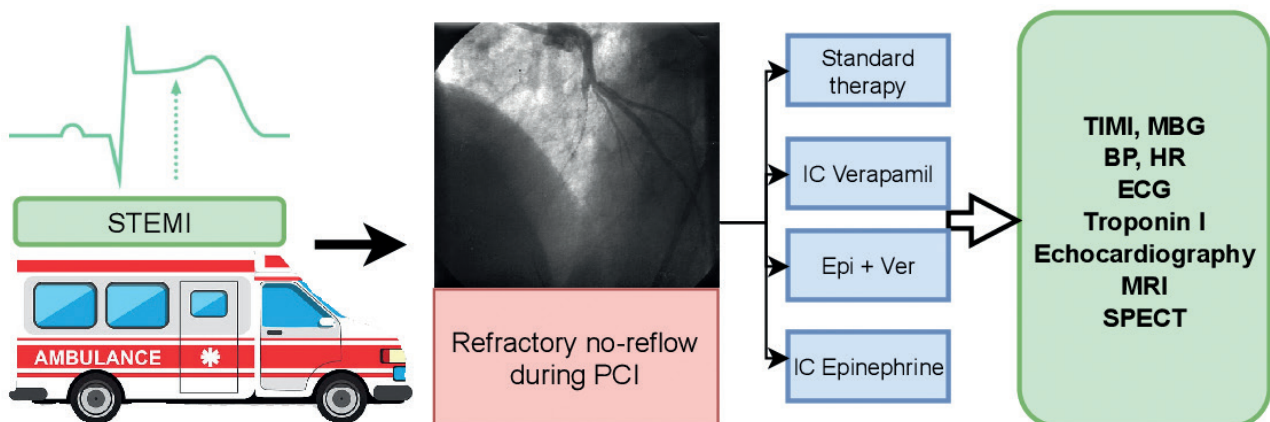


Figure 3 Graphical Abstract.

Note: BP — Blood Pressure, HR — Heart Rate, ECG — Electrocardiography, MBG — Myocardial Bluch Grade, MRI — Magnetic Resonance Imaging, SPECT — Single-Photon Emission Computed Tomography, STEMI — ST Elevation Myocardial Infarction, PCI — Percutaneous Coronary Intervention, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

The MVO assessment will be performed using MRI within 2 days from PCI.

The coronary reserve area will be assessed using dynamic SPECT within the first 7 days. Dynamic SPECT will be performed as follows: the passage of a radiopharmaceutical bolus through the cavities of the heart and myocardium at rest and during infusion of adenosine at a dosage of 140 mcg/kg/min (for 4 min) will be recorded. At the peak of the stress test (after 2 min of adenosine administration) 5 ml (dose 260-444 MBq) of technetium 99m-labeled methoxy-isobutyl isonitrile (99mTc-Technetrit) will be infused at a rate of 1 ml/s. Immediately after the end of tracer administration, 30 ml of 0,9% NaCl will be infused. A scintigraphic recording of the study will be begun 5 sec before the administration of the radiopharmaceutical preparation. On the next day, the study at rest will be carried out — Scintigraphic images will be recorded in tomographic mode with ECG synchronization for 600 s, at listmode. Image acquisition will be carried out on dedicated cardiac gamma-camera with ultrafast CZT detectors (DiscoveryNM530c, GE Healthcare Israel, Tirat Hacarmel, Israel).

Primary endpoints

- Mortality events at 30 days
- Hospitalization for new or worsening acute heart failure events at 30 days. Congestion characterized by dyspnea, edema, rales, jugular venous distention and need to increase diuretic doses is a hallmark of acute heart failure prompting hospitalization [17].

Secondary parameters

- The rate of patients (percent) who achieved TIMI 3 coronary blood flow after percutaneous coronary intervention;
- Change in systolic/diastolic blood pressure values, heart rate values;
- Frequency of arrhythmias (atrial fibrillation, atrial flutter, supraventricular tachycardia, premature ventricular contractions, ventricular tachycardia, conduction disorders and other heart rhythm disorders) after intracoronary administration verapamil and/or epinephrine;
- Concentration of troponin I;
- Degree of ST segment resolution on ECG;
- LV EF by echocardiography;
- LV end-diastolic and end-systolic volumes;
- LV wall motion score index;
- Total volume of MVO, myocardial necrosis, edema, and hemorrhagic impregnation according to MRI data;
- Coronary reserve will be measured by cardiac SPECT with 99mTcMIBI at rest and during pharmacological stress-test (counts).

Statistical analysis

All data will be statistically analyzed using Statistica 10.0 software (Stat Soft Inc., Tulsa OK, USA). Data that are normally distributed will be expressed as mean, standard deviation, minimum value, and maximum value. Data that are non-normally distributed will be expressed as the lower (Q1), median, and upper quartile (Q3). Rates and frequencies of occurrence will be expressed as percentages (%). Data will be compared between groups using Student's t-test; nonparametric variables will be compared between groups using the Friedman test and Median Test. A value of $p < 0,05$ is considered statistically significant.

Discussion

Based on the pharmacodynamic effects of epinephrine and verapamil, their combination is expected to have a more potent vasodilating effect, due to the additive type of synergistic interaction, which will improve coronary microcirculation after PCI in patients with acute myocardial infarction and refractory no-reflow phenomenon.

According to the data from large thrombolysis trials, patients with TIMI 1 and 2 flow have equally poor prognosis when compared to those achieving TIMI 3 flow [18]. This fact can serve as a rationale for myocardial infarction reperfusion no-reflow diagnosis in the setting of TIMI flow of < 3 . Additionally, findings from the studies [19, 20] that utilized myocardial contrast echocardiography as a mean to assess the area of compromised perfusion, suggest that TIMI 2 flow is associated with a large no-reflow zone, which further supports the TIMI 3 flow as the only single indicator of successful reperfusion.

Currently, in clinical practice, there is a possibility of very sensitive diagnosis of MVO using MRI, as well as the area of the coronary reserve according to dynamic perfusion scintigraphy of the myocardium. It is advisable to evaluate the effectiveness of treatment of the no-reflow phenomenon using these methods.

Conclusion

Coronary no-reflow is a potentially lethal complication of PCI. The optimal approach to restore coronary reflow during PCI is still controversial. If the EPIVER study proves to be successful, a new effective method of managing refractory no-reflow will appear, which would ensure more preserve left ventricular systolic function and improve the prognosis and clinical course of the disease.

Trial Status

At the time of application, 12 patients were included in the study.

Competing interests. All authors declares no potential conflicts of interest warranting disclosure in this article.

References

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction — a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(6):1001-19. doi:10.1002/ccd.26325.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:215-23. doi:10.1016/j.jcin.2016.11.059.
4. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(14):1454-71. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.032.
5. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J.* 2017;38(13):935-41. doi:10.1093/eurheartj/ehw145.
6. Akturk IF, Yalcin AA, Biyik I, et al. Effects of verapamil and adenosine in an adjunct to tirofiban on resolution and prognosis of no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol.* 2014;62:389-97.
7. Salinas P, Jimenez-Valero S, Moreno R, et al. Update in pharmacological management of coronary no-reflow phenomenon. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012;10:256-64. doi:10.2174/187152512802651024.
8. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2013;6:479-84. doi:10.3892/etm.2013.1139.
9. Westfall TCWD. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton L, ed. *Goodman and Gilman's Pharmacologic basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill. 2018;191-225.
10. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, et al. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57:305-9. doi:10.1002/ccd.10303.
11. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;1-10. doi:10.1002/ccd.29113.
12. Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-Term Effects of Verapamil and Diltiazem in the Treatment of No Reflow Phenomenon: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Res Int.* 2015;2015:382086. doi:10.1155/2015/382086.
13. Aksu T, Guler TE, Colak A, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:10. doi:10.1186/s12872-015-0004-6.
14. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial Effect of Intracoronary Verapamil on Microvascular and Myocardial Salvage in Patients with Acute Myocardial Infarction. *JACC.* 1997;30(5):1193-9. doi:10.1016/s0735-1097(97)00277-5.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;i:307-10.
16. Lu MJ, Zhong WH, Liu YX, et al. Sample size for assessing agreement between two methods of measurement by Bland-Altman method. *Int J Biostat.* 2016;12(2):20150039. doi:10.1515/ijb-2015-0039.
17. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149(2):209-16. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005.
18. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic sub study and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation.* 1995;91:1923-8. doi:10.1161/01.cir.91.7.1923.
19. Yano A, Ito H, Iwakura K, et al. Myocardial contrast echocardiography with a new calibration method can estimate myocardial viability in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1799-806. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.069.
20. Ito H, Maruyama A, Takiuchi S, et al. Clinical implications of the no-reflow phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996;93:223-8. doi:10.1161/01.CIR.93.2.223.

Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Акопян А.А.¹, Стражеско И.Д.^{1,2}, Кляшторный В.Г.², Орлова Я.А.¹

¹Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия

Цель. Изучение связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с биологическим возрастом сосудов.

Материал и методы. Биологический возраст сосудов оценивался с помощью моделей, основанных на параметрах артериальной стенки. С помощью множественного логистического и линейного регрессионного анализа изучали связь биологического возраста сосудов с факторами кардиоваскулярного риска у 143 человек без ССЗ. Лица с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом были отнесены в группу со “старыми” сосудами, а лица с отсутствием или отрицательной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом — в группу с “молодыми” сосудами.

Результаты. По данным линейного регрессионного анализа в группе лиц с “молодыми” сосудами выявлена обратная связь разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,67 \pm 0,47$), триглицеридов ($p=0,017$; $\beta \pm SE = -1,66 \pm 0,68$), мочевины ($p=0,025$; $\beta \pm SE = -0,89 \pm 0,39$) и индекса инсулинорезистентности ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,22 \pm 0,36$). В группе лиц со “старыми” сосудами выявлена прямая связь разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом со значением центрального систолического артериального давления ($p=0,015$; $\beta \pm SE = 0,10 \pm 0,04$). По данным логистического регрессионного анализа вероятность иметь “старые” сосуды повышалась в 1,23 раза при увеличении значений гликемии на 0,5 ммоль/л

($p=0,044$; отношение шансов (ОШ)=1,23; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,51), наличии артериальной гипертензии ($p=0,034$; ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,09-8,86) и сахарного диабета 2 типа ($p=0,025$; ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,17-11,09) и уменьшалась в 2 раза при увеличении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,3 ммоль/л ($p=0,003$; ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,32-0,79).

Заключение. Разница между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом ассоциирована с традиционными факторами риска ССЗ.

Ключевые слова: биологический возраст, сосудистый возраст, старение, биомаркеры старения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по программе развития МГУ.

Поступила 16/04-2021

Рецензия получена 29/04-2021

Принята к публикации 24/08-2021



Для цитирования: Акопян А.А., Стражеско И.Д., Кляшторный В.Г., Орлова Я.А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2877. doi:10.15829/1728-8800-2022-2877

Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors

Akopyan A. A.¹, Strazhesko I. D.^{1,2}, Klyashorny V. G.², Orlova Ya. A.¹

¹Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology. Moscow, Russia

Aim. To study of the relationship between cardiovascular risk factors and biological vascular age.

Material and methods. The biological vascular age was estimated using models based on the arterial wall parameters. Using multiple logistic and linear regression, we studied the relationship between the biological vascular age and cardiovascular risk factors in 143 people without cardiovascular disease (CVD). Persons with a positive difference between the vascular and chronological age were assigned to the “old” vascular group, and persons with no or negative difference between the vascular and chronological age were assigned to the “young” vascular group.

Results. Linear regression in the “young” vascular group showed an inverse relationship between the difference between the vascular and chronological age with the levels of low-density lipoprotein cholesterol ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,67 \pm 0,47$), triglycerides ($p=0,017$; $\beta \pm SE = -1,66 \pm 0,68$), urea ($p=0,025$; $\beta \pm SE = -0,89 \pm 0,39$) and insulin resistance index ($p=0,001$; $\beta \pm SE = -1,22 \pm 0,36$). In the “old” vascular group, a direct relationship was found between the difference between the vascular and chronological age and central systolic blood pressure ($p=0,015$; $\beta \pm SE = 0,10 \pm 0,04$). According to logistic regression, the likelihood of having “old” vessels increased by 1,23 times with an increase in blood glucose levels by 0,5 mmol/l

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.alexandrova18@gmail.com

Тел.: +7 (903) 745-57-88

[Акопян А.А.* — стажер-исследователь отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2362-9798, Стражеско И.Д. — д.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, зам. директора по трансляционной медицине, ORCID: 0000-0002-3657-0676, Кляшторный В.Г. — к.б.н., биостатистик, ORCID: 0000-0001-7385-5032, Орлова Я.А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8160-5612].

($p=0,044$; odds ratio (OR)=1,23; 95% confidence interval (CI): 1,01-1,51), the presence of hypertension ($p=0,034$; OR=3,11; 95% CI: 1,09-8,86) and type 2 diabetes ($p=0,025$; OR=3,61; 95% CI: 1,17-11,09), as well as decreased by 2 times with an increase in high-density lipoprotein cholesterol by 0,3 mmol/l ($p=0,003$; OR=0,5; 95% CI: 0,32-0,79).

Conclusion. The difference between the biological vascular age and chronological age is associated with traditional CVD risk factors.

Keywords: biological age, vascular age, aging, aging biomarkers.

Relationships and Activities. The work was performed within the state assignment of the Lomonosov Moscow State University with the use of equipment purchased under the development program of Moscow State University.

Akopyan A. A. * ORCID: 0000-0002-2362-9798, Strazhesko I. D. ORCID: 0000-0002-3657-0676, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0001-7385-5032, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612.

*Corresponding author: a.alexandrova18@gmail.com

Received: 16/04-2021

Revision Received: 29/04-2021

Accepted: 24/08-2021

For citation: Akopyan A. A., Strazhesko I. D., Klyashtorny V. G., Orlova Ya. A. Biological vascular age and its relationship with cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2887. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2887

АГ — артериальная гипертензия, БСА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс аугментации, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКММ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, доля пожилого населения прогрессивно увеличивается. К 2019г количество лиц >60 лет составляло 1 млрд с прогнозируемым увеличением до 1,4 млрд к 2030г и 2,1 млрд к 2050г [1]. Изучение процессов старения является важной биологической и социальной задачей. Старение характеризуется снижением репаративного потенциала с накоплением повреждений в клетках и тканях, что приводит к постепенному угасанию биологических функций [2]. К ключевым механизмам, связанным со старением и приводящим к развитию возраст-ассоциированных заболеваний, относятся хроническое вялотекущее воспаление и окислительный стресс, липидный, углеводный и гормональный дисбаланс [3, 4].

Паспортный возраст является известным фактором риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, однако известно, что состояние здоровья у людей одного возраста может сильно различаться. Для более точного измерения индивидуальной скорости старения можно использовать показатель биологического возраста [5]. Оценка биологического возраста позволяет изучать не только ФР, но и эффективность вмешательств, влияющих на старение.

В отличие от паспортного возраста, данных о связи биологического возраста и разницы между биологическим и паспортным возрастом с ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточно. Имеется множество калькуляторов биологического возраста, основанных на исследовании различных биомаркеров [6-9]. Но большинство из этих методик еще не вошли в клиническую практику. Основными причинами отсутствия трансляции в практику является большое количество параметров, требующих оценки, и лабораторный, а не

клинический характер проводимых тестов. С клинической точки зрения наиболее удобной оценкой биологического возраста была бы оценка, основанная на сочетании биохимических и физиологических параметров. Fedintsev A, et al. [10] изучили 89 клинических и биохимических параметров у 303 здоровых человек разного возраста. Используя методы машинного обучения, выбрали параметры, имевшие наибольшую корреляцию Пирсона с хронологическим возрастом. Ими оказались показатели состояния артериальной стенки. Именно они и вошли в окончательную формулу определения биологического возраста. Эпсилон-точность моделей прогнозирования возраста составила 86,5 и 80% для женщин и мужчин, соответственно [10]. После определения биологического возраста сосудов рассчитывали разницу между ним и паспортным возрастом. Для удобства описания результатов нами были введены условные понятия “молодых” и “старых” сосудов: лица с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом были отнесены в группу со “старыми” сосудами, а лица с отсутствием или отрицательной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом — в группу с “молодыми” сосудами. Цель настоящего исследования — изучение связи ФР ССЗ с биологическим возрастом сосудов.

Материал и методы

Дизайн исследования — одномоментное исследование связи ФР ССЗ с биологическим возрастом сосудов у 143 человек (50 мужчин и 93 женщин) в возрасте 25-82 лет, обратившихся в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова для профилактического осмотра в 2018-2019гг.

Критерии включения: возраст >18 лет, подписание добровольного информированного согласия.

Критерии не включения: ССЗ и онкологические заболевания, постоянный прием любых препаратов, бере-

менность и период лактации, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основные методы

Всем участникам измерялись антропометрические показатели: рост, вес, окружность талии и окружность бедер, рассчитывался индекс массы тела. Уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при значении САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Скорость пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА) и параметры центрального САД определялись с использованием метода апplanationной тонометрии прибором SphygmoCor CxMS (Atcor, Sydney). СПВ считалась повышенной при значении > 10 м/с. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) проводилось с использованием системы PHILIPS EPIQ 5 (Нидерланды). Наличие атеросклеротических бляшек определялось как локальное утолщение стенки сосуда на $> 50\%$ по сравнению с окружающими участками или как локальное утолщение комплекса интима-медиа на $> 1,5$ мм, выступающее в просвет сосуда. Значение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) $\geq 0,9$ мм считалось повышенным. Определение в крови уровней биохимических параметров: общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, мочевины и С-реактивного белка осуществлялось рутинными методами. Значение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) вычислялось по формуле: $\text{ХС ЛНП} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП})$. Сахарный диабет 2 типа (СД-2) диагностировался при значении глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$. Определение в крови концентраций иммунореактивного инсулина, гомоцистеина и ренина осуществлялось методом хемилюминисценции. Расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) проводился по формуле: $(\text{концентрация глюкозы натощак (ммоль/л)}) \times (\text{иммунореактивный инсулин натощак (мкЕД/л)}) / 22,5$. Концентрацию альдостерона определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Оценка биологического возраста

Биологический возраст сосудов оценивался с помощью гендер-специфических моделей, основанных на показателях артериальной стенки [10]. В обе модели были включены показатели минимальной ТКИМ и наибольший процент стенозирования БЦА, а также каротидно-феморальная СПВ и показатель ИА, измеренные методом апplanationной тонометрии. Учитывая логнормальное распределение показателя СПВ, в модели включался его логарифм.

Биологический возраст сосудов (женщины) = $-59,92 + 48,87 \times \text{минимальная ТКИМ} + 2,4 \times \text{ИА} + 32,41 \times \log(\text{СПВ}) + 0,64 \times \text{максимальный стеноз БЦА} - 0,95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0,7 \times \text{минимальная ТКИМ} \times \text{максимальный стеноз БЦА}$.

Биологический возраст сосудов (мужчины) = $-0,86 + 46,68 \times \text{минимальная ТКИМ} + 0,17 \times \text{максимальный стеноз БЦА} + 6,18 \times \log(\text{СПВ})$.

Методы статистического анализа

Для описания базовых характеристик субъектов исследования использовались методы описательной статистики с оценкой арифметического среднего (М) и стандартного отклонения (SD), либо медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3) для численных переменных, а также абсолютного числа и доли субъектов для категориальных переменных.

Все пациенты были поделены на 2 группы: группа “молодых” сосудов, у которых регистрировалось отсутствие или отрицательная разница между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, и группа “старых” сосудов с положительной разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

Регрессионный анализ применялся для оценки наличия ассоциации различных ФР ССЗ с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом (линейная регрессионная модель) или с риском наличия “старых” сосудов (логистическая регрессионная модель). Модели множественной линейной регрессии рассчитывались отдельно для групп “молодых” и “старых” сосудов. В качестве зависимой переменной использовался модуль разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом [10]. В моделях линейного регрессионного анализа в группах “старых” и “молодых” сосудов наличие положительного знака перед коэффициентом β свидетельствует о прямой связи независимого фактора с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, а отрицательного знака — об обратной связи независимого фактора с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

В качестве независимых факторов модели были использованы различные лабораторные показатели. Во всех моделях факторы пола и паспортного возраста были использованы в качестве ковариатов. Также во всех моделях в качестве ковариата тестировался фактор САД, но, там, где он не оказался статистически значимым, он не вошел в финальную модель. Для каждого фактора была проведена оценка коэффициента регрессии (β), его стандартной ошибки (SE), статистической значимости отличия коэффициента от нулевого значения (p), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого коэффициента.

Кроме того, для бинарной зависимой переменной (0 = “молодые” сосуды, 1 = “старые” сосуды) было проведено построение моделей множественной логистической регрессии с моделированием логарифма отношения шансов (ОШ) наличия старых сосудов относительно молодых. Для каждого фактора модели была проведена оценка ОШ наличия “старых” сосудов, а также 95% ДИ для ОШ.

Статистическая обработка данных и построение регрессионных моделей проводилось в программе Stata14. Уровнем статистической значимости считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=143)	Группа “молодых” сосудов (n=71)	Группа “старых” сосудов (n=72)	p
Возраст, лет, М±SD	50,31±12,98	56,24±10,43	44,46±12,65	<0,001
Мужчины, %	35	25	44	0,017
Курящие, %	23	20	26	0,344
ИМТ, кг/м ² , М±SD	27,34±4,94	27,83±4,83	26,86±5,04	0,241
ОТ, см, М±SD	90,12±14,16	91,01±12,87	89,24±15,36	0,455
ОБ, см, М±SD	104,57±9,09	106,07±9,15	103,09±8,86	0,0497
Ожирение, %	24	25	24	0,809
САД, мм рт.ст., М±SD	126,54±17,26	126,04±17,81	127,03±16,80	0,732
ДАД, мм рт.ст., М±SD	79,31±10,72	78,69±9,59	79,93±11,76	0,491
Центральное САД, мм рт.ст., М±SD	116,99±18,09	118,25±19,26	115,75±16,90	0,410
АГ, %	29	24	33	0,214
СПВ, м/с, М±SD	10,75±2,62	10,78±2,03	10,72±3,11	0,883
ИА, %, Med. (Q1-Q3)	19 (11-28)	20 (12-28)	18,5 (10-28)	0,487
ТКИМ, мм, М±SD	0,66±0,15	0,65±0,13	0,67±0,17	0,357
Стеноз БЦА, %, Med. (Q1-Q3)	0 (0-25)	0 (0-25)	0 (0-30)	0,543
Общий ХС, ммоль/л, М±SD	5,61±1,14	5,81±1,21	5,41±1,04	0,032
ХС ЛНП, ммоль/л, М±SD	3,86±1,04	4,02±1,07	3,71±0,99	0,073
ХС ЛВП, ммоль/л, М±SD	1,19±0,32	1,27±0,32	1,11±0,3	0,003
ТГ, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,7-1,3)	1,0 (0,7-1,4)	0,402
Глюкоза натощак, ммоль/л, М±SD	5,63±1,19	5,59±1,01	5,66±1,35	0,739
Гипергликемия, %	20	21	18	0,644
СД-2, %	15	13	17	0,500
Инсулин, мкЕд/мл, Ме (Q1-Q3)	7,5 (5,5-11,0)	7,4 (5,6-10,4)	7,5 (5,5-11,9)	0,128
НОМА-IR, Ме (Q1-Q3)	1,8 (1,3-2,8)	1,8 (1,2-2,5)	1,8 (1,4-3,3)	0,198
Альдостерон, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	72 (40-121)	56 (43-103)	82 (42-137)	0,186
Ренин, нг/мл/ч, Ме (Q1-Q3)	1,0 (0,6-1,5)	0,8 (0,5-1,6)	1,0 (0,6-1,4)	0,793
Альдостерон/ренин, Ме (Q1-Q3)	8,7 (4,0-13,9)	8,2 (3,1-14)	9 (6-13)	0,916
Мочевина, ммоль/л, М±SD	5,66±1,51	5,62±1,36	5,7±1,65	0,743
Гомоцистеин, мкмоль/л, М±SD	12,78±4,24	12,6±4,19	12,97±4,33	0,622
СРБ, мг/л, Ме (Q1-Q3)	2,2 (1,5-3,6)	2,3 (1,5-3,7)	2,1 (1,3-3,5)	0,893

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СПВ — скорость пульсовой волны, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Связь между паспортным и биологическим возрастом сосудов участников исследования представлена на рисунке 1.

В таблицах 2-3 представлены результаты моделей многофакторного линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ. Объединение всех факторов в одну модель было ограничено размером выборки.

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа показали, что в группе с “молодыми” сосудами уровни ХС ЛНП, ТГ, НОМА-IR и мочевины обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом, в группе со “старыми” сосудами значения центрального САД прямо про-

порционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом.

По результатам множественной логистической регрессии вероятность наличия “старых” сосудов повышалась в 3,1 раза при наличии АГ ($p=0,034$; ОШ=3,11; 95% ДИ: 1,09-8,86), в 3,6 раза при наличии СД-2 ($p=0,025$; ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,17-11,09), в 1,2 раза при увеличении значений гликемии на 0,5 ммоль/л ($p=0,044$; ОШ=1,23; 95% ДИ: 1,01-1,51) и уменьшалась в 2 раза при увеличении значений ХС ЛВП на 0,3 ммоль/л ($p=0,003$; ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,32-0,79).

Обсуждение

Изучение процессов старения крайне важно для оценки риска развития и прогресси-

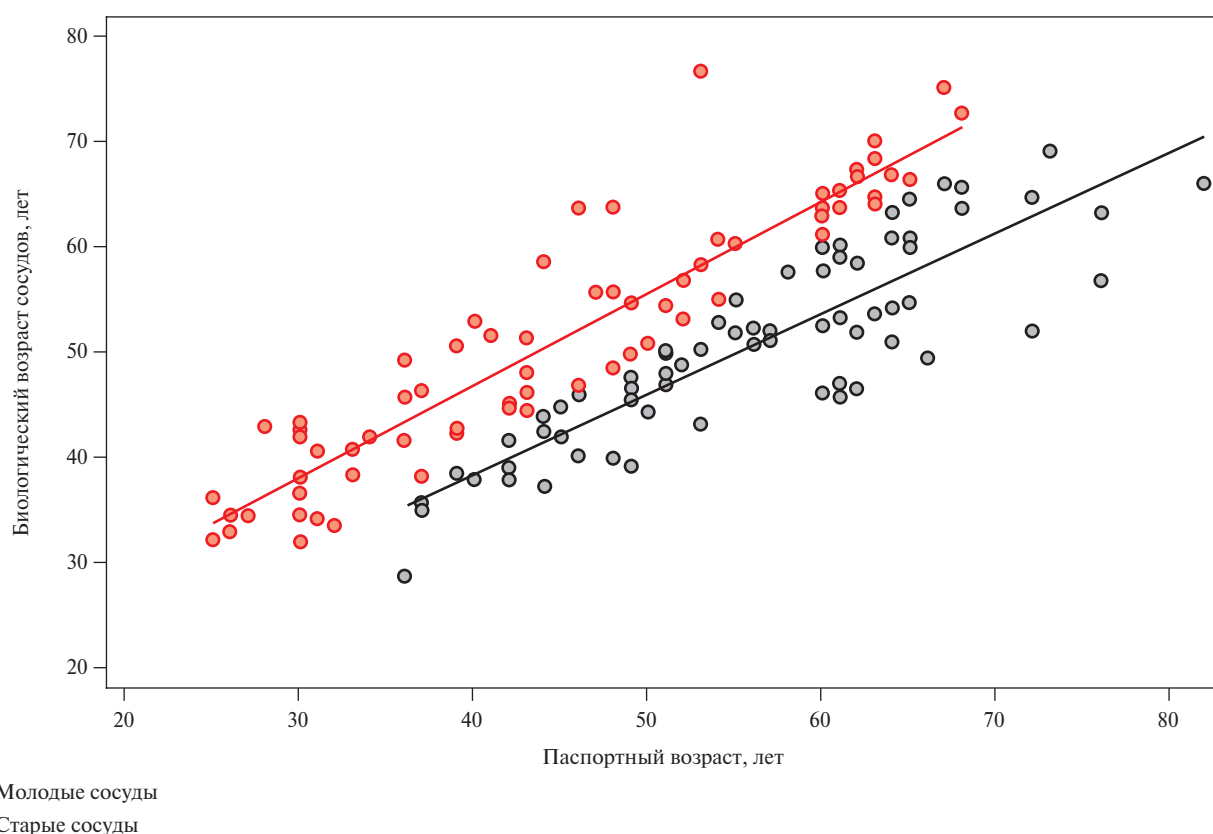


Рис. 1 Связь между паспортным и биологическим возрастом сосудов участников исследования.

Таблица 2

Результаты 1 модели линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ

Показатель	“Молодые” сосуды			“Старые” сосуды		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Мужской пол	$3,44 \pm 1,11$	1,22 — 5,65	0,003	$0,49 \pm 1,14$	-2,23 — -3,21	0,722
Возраст	$0,34 \pm 0,05$	0,24 — 0,45	<0,001	$-0,12 \pm 0,05$	-0,22 — -0,02	0,023
ОБ	$0,03 \pm 0,06$	-0,08 — 0,15	0,573	$-0,05 \pm 0,07$	-0,19 — 0,09	0,480
ХС ЛНП	$-1,67 \pm 0,47$	-2,62 — -0,71	0,001	$0,54 \pm 0,64$	-0,74 — 1,83	0,400
НОМА	$-1,22 \pm 0,36$	-1,94 — -0,50	0,001	$0,28 \pm 0,27$	-0,25 — 0,82	0,296
Ренин альдостерон	$0,03 \pm 0,040$	-0,50 — 0,11	0,447	$-0,05 \pm 0,08$	-0,21 — 0,11	0,504
Const	$-9,72 \pm 6,22$	-22,2 — 2,77	0,124	$14,52 \pm 6,76$	0,97 — 28,07	0,036

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОБ — окружность бедер, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

Таблица 3

Результаты 2 модели линейного регрессионного анализа связи разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом с ФР ССЗ

Показатель	“Молодые” сосуды			“Старые” сосуды		
	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p	$\beta \pm SE$	95% ДИ	p
Мужской пол	$3,82 \pm 1,27$	1,29 — 6,36	0,004	$1,13 \pm 1,17$	-1,20 — 3,45	0,338
Возраст	$0,34 \pm 0,06$	0,22 — 0,46	<0,001	$-0,17 \pm 0,06$	-0,29 — -0,06	0,004
Центральное САД	$-0,01 \pm 0,03$	-0,07 — 0,05	0,668	$0,10 \pm 0,04$	0,02 — 0,18	0,015
СРБ	$-0,19 \pm 0,12$	-0,44 — 0,06	0,130	$0,04 \pm 0,11$	-0,18 — 0,26	0,723
Мочевина	$-0,89 \pm 0,39$	-1,66 — -0,11	0,025	$-0,65 \pm 0,36$	-1,37 — 0,07	0,078
ТГ	$-1,66 \pm 0,68$	-3,02 — -0,31	0,017	$0,75 \pm 0,61$	-0,48 — 1,97	0,228
Const	$-5,59 \pm 3,61$	-12,81 — 1,63	0,127	$4,62 \pm 3,67$	-2,70 — 11,95	0,212

Примечание: ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды.

вания возраст-ассоциированных заболеваний. Паспортный возраст не может точно отражать индивидуальную скорость старения человека, что ставит задачу поиска более точных маркеров прогрессирования этого процесса. Биологический возраст характеризуется наличием определенных признаков, отражающих клеточно-молекулярные изменения, накапливающиеся в течение жизни. Выявление ФР, влияющих на биологический возраст, сделает возможным их использование в качестве мишеней для предупреждения ускоренного старения [11].

Существуют различные калькуляторы биологического возраста: эпигенетический [6], транскрипционный [7], биологический возраст, вычисляемый на основании биохимических параметров крови [8] и уровня гликозилирования белков [9]. В настоящем исследовании использовали модель Fedintsev A, et al. (2017), основанную на оценке параметров артериальной стенки — определение биологического возраста сосудов [10]. Оценка биологического возраста человека на основании измерения параметров артериальной стенки имеет существенное преимущество. Лабораторные показатели могут достаточно быстро изменяться, в то время как состояние артериальной стенки отражает бремя всех ФР на протяжении длительного времени. Этот метод измерения биологического возраста неинвазивен, удобен в использовании, не требует специального лабораторного оборудования и, следовательно, может широко использоваться. Повышение биологического возраста сосудов и разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом может быть интерпретировано как ускоренное старение сердечно-сосудистой системы. Измерение данного показателя в клинической практике может помочь в принятии индивидуального решения о более ранней профилактике сердечно-сосудистых осложнений и повысить приверженность пациента к лечебным и профилактическим мероприятиям.

Результаты настоящей работы показали, что разница между биологическим сосудистым и паспортным возрастом обратно пропорционально связана с уровнями ХС ЛНП, ТГ, НОМА-IR и мочевины крови в группе “молодых” сосудов и прямо пропорционально связана с уровнем центрального САД в группе “старых” сосудов. Вероятность наличия “старых” сосудов повышалась при увеличении значений гликемии, наличии АГ и СД-2, а увеличение уровня ХС ЛВП снижало эту вероятность.

Нарушения углеводного обмена являются факторами, связанными со старением сосудов и приводящими к риску ССЗ. С возрастом растут средние уровни гликемии и снижается чувствительность тканей к инсулину, что независимо от наличия СД-2 приводит к ССЗ [12]. ИР отражает не толь-

ко хронически существующую гипергликемию, но также дислипидемию и метаболические нарушения. Накопление липидов при ИР сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода и окислительному стрессу, что индуцирует развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [13]. Таким образом, ИР повышает вероятность наличия субклинических изменений артериальной стенки [14] и приводит к развитию СД-2 и ССЗ [15]. Гипергликемия, ИР и СД-2 также связаны с хроническим вялотекущим воспалением [16]. У пациентов с ИР и СД-2 в несколько раз возрастает риск наличия коротких теломер [17], что также влияет на биологический возраст сосудов. В настоящем исследовании СД-2 был связан с большей вероятностью наличия “старых” сосудов, а значения НОМА-IR оказались обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов.

Обмен липидов играет важную роль в процессе старения и влияет на продолжительность жизни. Помимо хорошо известной роли дислипидемии в развитии атеросклероза и ССЗ [18], нарушенный липидный обмен связан с артериальной жесткостью [19], хроническим воспалением и окислительным стрессом [20], а повышенный уровень ТГ может рассматриваться в качестве биомаркера старения [21]. В проведенном нами исследовании уровни ХС ЛНП и ТГ были обратно пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов, а более высокие уровни ХС ЛВП были связаны с меньшей вероятностью наличия “старых” сосудов.

В настоящем исследовании уровень мочевины крови был обратно пропорционально связан с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “молодых” сосудов. Мочевина усугубляет окислительный стресс, индуцируя образование активных форм кислорода эндотелиальными клетками [22], а также влияет на ИР, развитие СД-2 [23] и ССЗ [24].

Центральное САД тесно взаимосвязано с традиционным офисным артериальным давлением, отражает процесс раннего сосудистого старения [25], является важным показателем артериальной жесткости [26] и связано с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне снижения биодоступности оксида азота [27]. Не вызывает сомнений связь АГ с сосудистым [28] и репликативным клеточным старением [29]. В настоящем исследовании уровни центрального САД были прямо пропорционально связаны с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом в группе “старых” сосудов, а наличие АГ было связано с большей вероятностью наличия “старых” сосудов.

Проведенное исследование выявило сильную статистически значимую ассоциацию паспортного возраста с разницей между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом как в группе лиц с “молодыми”, так и в группе со “старыми” сосудами. Можно предположить, что наличие “старых” сосудов связано с большей вероятностью развития ССЗ в более раннем возрасте, и такие пациенты не могли быть включены в наше исследование с учетом критериев включения/невключения. Для группы лиц с “молодыми” сосудами разброс разницы между биологическим возрастом сосудов и паспортным возрастом был больше у представителей более старшего возраста (рисунок 1), что может отражать увеличение значения с возрастом как ФР, так и протективных факторов, возможно, генетически детерминированных.

Заключение

В клинической практике определение биологического возраста сосудов может помочь в стратификации риска и своевременной профилактике

возраст-ассоциированных заболеваний. По нашим данным превышение биологического возраста артерий над паспортным, которое может свидетельствовать о быстром старении сосудов, ассоциировано с такими традиционными ФР ССЗ, как АГ и СД-2, что еще раз подчеркивает необходимость их эффективной коррекции. Уровень ХС ЛВП, наоборот, можно рассматривать как протективный фактор, ассоциированный с меньшей вероятностью ускоренного старения артерий.

Настоящее исследование является одномоментным поперечным, проведенным на относительно малочисленной выборке пациентов. Для подтверждения и уточнения результатов требуется проведение проспективных продольных исследований на большей выборке.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М. В. Ломоносова с использованием оборудования, закупленного по программе развития МГУ.

Литература/References

1. WHO: health topics/ageing. https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1.
2. Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging*. 2017;12:759-72. doi:10.2147/CIA.S134921.
3. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases. *Front Genet*. 2017;8:198. doi:10.3389/fgene.2017.00198.
4. Kuo P-L, Schrack JA, Shardell MD, et al. A roadmap to build a phenotypic metric of ageing: insights from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med*. 2020;287(4):373-94. doi:10.1111/joim.13024.
5. Liu Z, Kuo P-L, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *Basu S, ed. PLoS Med*. 2018;15(12):e1002718. doi:10.1371/journal.pmed.1002718.
6. Unnikrishnan A, Freeman WM, Jackson J, et al. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacol Ther*. 2019;195:172-85. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.11.001.
7. Peters MJ, Joeheanes R, Pilling LC, et al. The transcriptional landscape of age in human peripheral blood. *Nat Commun*. 2015;6:8570. doi:10.1038/ncomms9570.
8. Putin E, Mamoshina P, Aliper A, et al. Deep biomarkers of human aging: Application of deep neural networks to biomarker development. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(5):1021-30. doi:10.18632/aging.100968.
9. Krištić J, Vučković F, Menni C, et al. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):779-89. doi:10.1093/gerona/glt190.
10. Fedintsev A, Kashtanova D, Tkacheva O, et al. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(4):1280-92. doi:10.18632/aging.101227.
11. Belsky DW, Harrati A. To the freezers! Stored biospecimens from human randomized trials are an important new direction for studies of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):89-90. doi:10.1093/gerona/gly269.
12. Nakamura S, Mori K, Okuma H, et al. Age-associated decline of monocyte insulin sensitivity in diabetic and healthy individuals. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(1):1479164121989281. doi:10.1177/1479164121989281.
13. Dzięgielewska-Gęsiak S, Stołtny D, Brożek A, et al. Are insulin-resistance and oxidative stress cause or consequence of aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(14):1260-67. doi:10.1177/1535370220929621.
14. Santos IS, Bittencourt MS, Goulart AC, et al. Insulin resistance is associated with carotid intima-media thickness in non-diabetic subjects. A cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil cohort baseline. *Atherosclerosis*. 2017; 260:34-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.011.
15. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4.
16. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1165-72. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.040.
17. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(4):35-44. doi:10.14341/probl12510.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Tikhova GP. Assessment of Vascular Stiffness in Normotensive Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Kardiologiya*. 2018;58(2):24-32. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Оценка показате-

- лей жесткости сосудистой стенки у лиц с семейной гиперхолестеринемией без артериальной гипертензии. Кардиология. 2018;58(2):24-32. doi:10.18087/cardio.2018.2.10080.
20. Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, et al. Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(4):319-30. doi:10.5551/jat.49528.
21. Xia X, Chen W, McDermott J, et al. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Res.* 2017;6. doi:10.12688/f1000research.10692.1.
22. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci.* 2017;131(1):3-12. doi:10.1042/CS20160203.
23. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Blood urea nitrogen and risk of insulin use among people with diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(5):409-16. doi:10.1177/1479164118785050.
24. Jiang H, Li J, Yu K, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. *Sci Rep.* 2017;7(1):9987. doi:10.1038/s41598-017-09591-6.
25. Battistoni A, Michielon A, Marino G, et al. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(4):299-308. doi:10.1007/s40292-020-00395-w.
26. Bulas J, Potocarova M, Kupcova V, et al. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(12):894-98. doi:10.4149/BLL_2019_150.
27. Craig A, M C Mels C, Tsikas D, et al. Central systolic blood pressure relates inversely to nitric oxide synthesis in young black adults: the African-PREDICT study. *J Hum Hypertens.* 2020;35:985-93. doi:10.1038/s41371-020-00453-9.
28. Rizzoni D, Rizzoni M, Nardin M, et al. Vascular Aging and Disease of the Small Vessels. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(3):183-9. doi:10.1007/s40292-019-00320-w.
29. Yu HT, Park S, Shin E-C, et al. T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med.* 2016;16(3):257-63. doi:10.1007/s10238-015-0376-z.

Сравнительная оценка краткосрочного прогноза у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без проведения чрескожного коронарного вмешательства на основании использования шкал GRACE, TIMI, РЕКОРД, PREDICT

Альнасер М., Сычев И. В., Пушкина Я. А., Гончарова Л. Н.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Саранск, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку краткосрочного прогноза на основании использования шкал GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events risk score), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), «РЕКОРД», PREDICT (PREdicting risk of Death In Cardiac disease Tool) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС[↑]ST) без чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и выявить наиболее значимые маркеры развития фатальных и нефатальных осложнений.

Материал и методы. Обследовано 82 пациента с диагнозом ОКС[↑]ST без ЧКВ. Проведена оценка риска по шкалам GRACE, TIMI, РЕКОРД, PREDICT, оценены исходы через 30 дней после референсного события, выполнен анализ соответствия между расчетными и полученными данными, выявлены наиболее значимые прогностические маркеры. Для оценки прогностической значимости вышеуказанных шкал была рассчитана чувствительность (Se) и специфичность (Sp), а также относительный риск с 95% доверительным интервалом.

Результаты. При сравнительном анализе прогноза развития фатальных осложнений у больных ОКС[↑]ST без ЧКВ выявлено соотношение шкал: GRACE — Se=1,000, Sp=0,54, $\chi^2=25,763$ ($p<0,001$); PREDICT — Se=0,281, Sp=0,96, $\chi^2=20,297$ ($p<0,001$); TIMI — Se=0,75, Sp=0,94, $\chi^2=51,985$ ($p<0,001$); РЕКОРД — Se=1,000, Sp=0,48, $\chi^2=21,716$ ($p<0,001$). Относительно развития нефатальных осложнений: GRACE — Se=0,680, Sp=0,760, $\chi^2=9,970$ ($p<0,01$); PREDICT — Se=0,080, Sp=1,000, $\chi^2=4,167$ ($p>0,05$); TIMI — Se=0,120, Sp=1,000, $\chi^2=8,171$ ($p<0,05$); РЕКОРД — Se=0,680, Sp=0,640, $\chi^2=5,128$ ($p<0,05$). Выявлены наиболее значимые критерии развития фатальных и нефатальных осложнений: острая сердечная недостаточность II класса (Killip 1967), систолическое артериальное давление <100 мм

рт.ст., возраст >65 лет, хроническая сердечная недостаточность ≥II А стадии (ОССН 2002), $\uparrow$ ST ≥1 мм при поступлении, фракция выброса ≤40%.

Заключение. Проведенная сравнительная оценка 30-дневной прогностической значимости краткосрочных шкал (GRACE, РЕКОРД, TIMI, PREDICT) у больных ОКС[↑]ST без ЧКВ показала неоднозначность прогноза развития как фатальных, так и нефатальных осложнений. Выявлены высокие показатели чувствительности прогноза развития фатальных осложнений у шкал GRACE и РЕКОРД (100 и 100%, соответственно) относительно шкал TIMI и PREDICT (75 и 28,1%, соответственно) и по 68% развития нефатальных осложнений у шкал GRACE и РЕКОРД относительно шкал TIMI и PREDICT (12 и 8%, соответственно).

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, прогностические краткосрочные шкалы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/03-2021

Рецензия получена 08/04-2021

Принята к публикации 09/09-2021



Для цитирования: Альнасер М., Сычев И. В., Пушкина Я. А., Гончарова Л. Н. Сравнительная оценка краткосрочного прогноза у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без проведения чрескожного коронарного вмешательства на основании использования шкал GRACE, TIMI, РЕКОРД, PREDICT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2850. doi:10.15829/1728-8800-2022-2850

Comparative assessment of short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome without percutaneous coronary intervention based on the GRACE, TIMI, RECORD, PREDICT scales

Alnaser M., Sychev I. V., Pushkina Ya. A., Goncharova L. N.

N. P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Aim. To conduct a comparative assessment of the short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) without percutaneous coronary intervention (PCI) based on the Global Registry of Acute Cardiac Events (GRACE), Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), RECORD, PREdicting risk of Death

In Cardiac disease Tool (PREDICT) scales and to identify the most significant markers of fatal and non-fatal complications.

Material and methods. Eighty-two STE-ACS patients without PCI were examined. Risk assessment was carried out using the GRACE, TIMI, RECORD, and PREDICT scales. Outcomes were assessed 30 days after

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: frolikina1992yana@mail.ru

Тел.: +7 (960) 339-04-46

[Альнасер М. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры, ORCID: 0000-0002-5317-339X, Сычев И. В. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0003-0227-2651, Пушкина Я. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-7505-2698, Гончарова Л. Н. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-4324-9071].

the event. We analyzed the correspondence between the estimated and obtained data and identified the most significant prognostic markers. To assess the predictive value of above scales, sensitivity (Se) and specificity (Sp), as well as relative risk with a 95% confidence interval, were calculated.

Results. Comparative analysis of the prognosis of developing fatal complications in STE-ACS patients without PCI revealed the following predictive characteristics of scales: GRACE — Se=1,000, Sp=0,54, $\chi^2=25,763$ ($p<0,001$); PREDICT — Se=0,281, Sp=0,96, $\chi^2=20,297$ ($p<0,001$); TIMI — Se=0,75, Sp=0,94, $\chi^2=51,985$ ($p<0,001$); RECORD — Se=1,000, Sp=0,48, $\chi^2=21,716$ ($p<0,001$). Regarding the development of non-fatal complications, the following data was obtained: GRACE — Se=0,680, Sp=0,760, $\chi^2=9,970$ ($p<0,01$); PREDICT — Se=0,080, Sp=1,000, $\chi^2=4,167$ ($p>0,05$); TIMI — Se=0,120, Sp=1,000, $\chi^2=8,171$ ($p<0,05$); RECORD — Se=0,680, Sp=0,640, $\chi^2=5,128$ ($p<0,05$). The most significant criteria for developing fatal and non-fatal complications were identified as follows: Killip class II acute heart failure, systolic blood pressure <100 mm Hg, age >65 years, stage $\geq$ II A chronic heart failure, ST elevation ≥ 1 mm at admission, ejection fraction $\leq 40\%$.

Conclusion. A comparative evaluation of the 30-day prognostic significance of short-term scales (GRACE, RECORD, TIMI, PREDICT) in STE-ACS patients without PCI showed an ambiguous prognosis for developing both fatal and non-fatal complications. High sensitivity rates for predicting fatal complications were revealed in the GRACE and RECORD scales (100 and 100%, respectively) relative to the TIMI

and PREDICT (75 and 28,1%, respectively), as well as for non-fatal complications in the GRACE and RECORD (68% for both) scales relative to the TIMI and PREDICT (12 and 8%, respectively).

Keywords: ST-segment elevation acute coronary syndrome, short-term prognostic scales.

Relationships and Activities: none.

Alnaser M. ORCID: 0000-0002-5317-339X, Sychev I.V. ORCID: 0000-0003-0227-2651, Pushkina Ya. A.* ORCID: 0000-0001-7505-2698, Goncharova L. N. ORCID: 0000-0002-4324-9071.

*Corresponding author:
frolkina1992yana@mail.ru

Received: 24/03-2021

Revision Received: 08/04-2021

Accepted: 09/09-2021

For citation: Alnaser M., Sychev I.V., Pushkina Ya. A., Goncharova L. N. Comparative assessment of short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome without percutaneous coronary intervention based on the GRACE, TIMI, RECORD, PREDICT scales. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2850. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2850

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ $\uparrow$ ST — ИМ с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС $\uparrow$ ST — ОКС с подъемом сегмента ST, ОН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ — электрокардиограмма, GRACE — Global Registry of Acute Cardiac Events risk score, PREDICT — PREDicting risk of Death In Cardiac disease Tool, RR — relative risk (относительный риск), Se — чувствительность, Sp — специфичность, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Введение

Стратификация риска у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) является одной из приоритетных проблем в здравоохранении, поскольку частота летальности, инвалидизация и экономический ущерб после перенесенного ОКС, особенно с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST) остаются крайне высокими [1, 2].

С целью снижения случаев неблагоприятных исходов ОКС $\uparrow$ ST проводится постоянный поиск дополнительных ресурсов для создания оптимальных алгоритмов, позволяющих дать оценку степени риска развития фатальных и нефатальных осложнений у данной категории больных. В настоящее время существует множество прогностических моделей для больных с ОКС $\uparrow$ ST. Стратификация риска, определенная в первые часы развития инфаркта миокарда (ИМ) с использованием краткосрочных шкал предопределяет тактику медицинского вмешательства, позволяет врачу использовать оптимальные схемы лечения, а также прогнозировать течение заболевания и развитие осложнений. В литературных источниках приведены результаты сравнительных исследований имеющихся краткосрочных шкал стратификации риска с целью выбора оптимальной шкалы, отличающейся высокой прогностической значимостью, и, как следствие, высокой чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp). В то же время сравнительная эффек-

тивность этих шкал у пациентов с ОКС и, в частности с ОКС $\uparrow$ ST, при отсутствии проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в первые сутки, остается спорной [3-6].

Цель — провести сравнительную оценку краткосрочного прогноза на основании использования шкал GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events risk score), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), “РЕКОРД”, PREDICT (PREdicting risk of Death In Cardiac disease Tool) у больных с ОКС $\uparrow$ ST без ЧКВ и выявить наиболее значимые маркеры развития фатальных и нефатальных осложнений.

Материал и методы

В исследование вошли 82 пациента, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия “Мордовская Республиканская центральная клиническая больница” в период с 2017 по 2019 гг с направительным диагнозом — “ОКС с подъемом сегмента ST”, которым не проводилось первичное ЧКВ.

Все зарегистрированные случаи ОКС $\uparrow$ ST, вошедшие в исследование, в дальнейшем были трансформированы в диагноз “Острый ИМ с подъемом сегмента ST” (ИМ $\uparrow$ ST) и относились к ИМ первого типа. В группу ОКС $\uparrow$ ST без ЧКВ вошли пациенты пожилого возраста (8,5%), которые отказались от проведения коронароангиографии (КАГ). У 2,4% больных зафиксирована непереносимость контрастного вещества.

У 89,1% больных была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ) на догоспитальном этапе в первые сут. Проведение ТЛТ обосновывалось отсутствием возможности доставить пациента в МРЦКБ в пределах 120 мин для проведения первичного ЧКВ после постановки диагноза ИМ $\uparrow$ ST по результатам электрокардиограммы (ЭКГ) и определения уровня тропонина. У 65,7% больных на момент госпитализации на ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST (“кошачья спинка”), соответствующая острой фазе ИМ, и регистрировался положительный тропониновый тест. У 23,4% больных отмечалось формирование Q зубца и снижение сегмента ST.

С учетом проведения ТЛТ для них был использован фармакоинвазивный подход с проведением в первые или последующие сутки (до 48 ч) диагностической КАГ.

При выполнении КАГ у 50,1% больных было выявлено трехсосудистое поражение, у 22,9% больных — двухсосудистое поражение коронарных артерий с протяженным стенозом.

Больным, с выявленным трехсосудистым поражением по данным КАГ рекомендовано плановое проведение эндоваскулярного вмешательства, а больным с выявленным протяженным стенозом коронарных сосудов было рекомендовано проведение аортокоронарного шунтирования в условиях республиканского, а при необходимости — федерального сосудистого центра. Данные КАГ с преимущественным поражением дистальных сосудов были получены у 27%, в основном у пациентов, имеющих сопутствующее заболевание — сахарный диабет (СД) 2 типа.

Диагноз ОК $\uparrow$ ST и ИМ $\uparrow$ ST на момент проведения исследования устанавливали в соответствии с протоколом “Национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ”, 2007г [7].

Критериями не включения в исследование являлись больные ИМ $\uparrow$ ST с проведением ЧКВ в первые сут. или с наличием признаков клинической смерти.

Средний возраст пациентов, с ОК $\uparrow$ ST без проведения ЧКВ составил 67,1 $\pm$ 11,4 лет (диапазон возраста 38–88 лет). Число больных женского и мужского пола оказалось в равном количестве (n=41, соответственно), средний возраст женщин составил 73,2 $\pm$ 10,2 года, средний возраст мужчин — 61 $\pm$ 9,2 год.

С осложненным течением ОК $\uparrow$ ST поступил 31 пациент: с отеком легкого — 4 (12,9%) пациента, с кардиогенным шоком — 6 (19,3%) человек и с признаками тромбоэмболии легочной артерии — 1 (3,2%). Нарушения ритма были зафиксированы у 38,7% пациентов, из них в 29% — фибрилляция предсердий (ФП).

Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II А–III стадии выявлены у 51,6% пациентов, из них: II А стадия у 11 (68,7%) пациентов, II Б стадия у 3 (18,7%), III стадия у 1 (6,25%) пациента.

Сопутствующие заболевания имели место: в 72% случаев — гипертоническая болезнь, у 2,4% пациентов — бронхиальная астма, у 3,6% — хроническая обструктивная болезнь легких, 9,75% пациентов имели хроническую болезнь почек 3–5 стадии, а 30,4% пациентов имели дополнительно СД 2 типа легкой и средней степени.

Дизайн исследования включал первичную прогностическую оценку степени риска развития фатальных и нефатальных осложнений у данной категории больных,

выполненную в первые или вторые сутки поступления в ГБУЗ РМ “МРЦКБ” после проведения КАГ.

Конечные точки оценивались через 30 сут. от поступления больных на стационарное лечение. Конечной точкой при фатальных осложнениях являлся летальный исход, а при нефатальных осложнениях проводилась оценка комбинированной конечной точки, включающей развитие таких осложнений, как ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив ИМ, острая аневризма миокарда левого желудочка.

Для оценки риска развития краткосрочных осложнений у больных с ОК $\uparrow$ ST без ЧКВ в группах пациентов были применены шкалы GRACE, TIMI, РЕКОРД и PREDICT.

При поступлении проводился сбор и анализ субъективных и объективных данных, оценивались данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Во время нахождения в стационаре из группы больных, включенных в исследование, фатальные осложнения получили 14 человек, а 68 пациентов по окончании стационарного лечения наблюдались не только по месту жительства, но и контролировались врачом консультативной поликлиники “МРЦКБ” в соответствии с региональной Программой по ОКС. Возникшие осложнения, выявленные при личном собеседовании, фиксировались в медицинской документации участковой или консультативной “МРЦКБ” поликлиники или подтверждались выпиской из стационара. Летальных случаев после выписки из стационара, входящих в 30-сут. срок от начала заболевания, не выявлено.

Все пациенты получали терапию ИМ $\uparrow$ ST согласно стандартному клиническому протоколу ведения больных, утвержденному Министерством здравоохранения РФ (2015г) [8].

Полученные результаты обработаны с помощью программы StatSoftStatistica 10.0. Для оценки нормальности распределения количественных данных были применены расчетные методы (критерий Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка). Качественные данные представлены в виде относительного показателя (доли, %). Для анализа межгрупповых различий количественных признаков была использована описательная статистика с использованием t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки их статистической значимости был применен критерий χ^2 , при небольшом количестве наблюдений был рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки прогностической значимости вышеуказанных шкал и их критериев была рассчитана Se и Sp, а также относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарева” от 17.06.2017г (протокол № 40). Все участники дали письменное информированное добровольное согласие на проведение обследования до начала исследования.

Результаты

Пациенты, поступившие с диагнозом ОК $\uparrow$ ST, и те, кому не было проведено ЧКВ в первые сут. за-

Таблица 1

Распределение больных с ОКС $\uparrow$ ST по степени стратификации риска с помощью прогностических краткосрочных шкал

Степень риска	GRACE %	РЕКОРД %	PREDICT %	TIMI %
Высокая	67,1	70,7	13,4	32,9
Средняя	26,8	-	54,9	17,1
Низкая	6,1	29,3	31,7	50

Таблица 2

Сравнительный анализ аналитических характеристик шкал (Se и Sp) у больных ИМ $\uparrow$ ST в способности прогнозировать развитие фатальных осложнений

Смерть	Se	Sp	RR (95% ДИ)	χ^2	p
GRACE*	1,000	0,54	-	25,763	<0,001
PREDICT	0,281	0,96	2,526 (1,632-3,908)	20,297	<0,001
TIMI	0,75	0,94	6,111 (3,177-11,757)	51,985	<0,001
РЕКОРД*	1,000	0,48	-	21,716	<0,001

Примечание: * — RR не рассчитывался в связи с отсутствием событий в одной из групп. ДИ — доверительный интервал.

болевания для оценки степени риска развития осложнений, были проанализированы по краткосрочным прогностическим шкалам GRACE, РЕКОРД, PREDICT и TIMI. Полученные результаты по распределению степени риска представлены в таблице 1.

Высокая степень прогноза риска развития осложнений зафиксирована по шкалам GRACE и РЕКОРД. Самый низкий показатель высокого риска получился по шкале PREDICT. По шкале TIMI данный показатель занимает промежуточное значение. Средняя степень риска отмечается у 54,9% пациентов по шкале PREDICT, а по шкале РЕКОРД к средней степени риска не отнесен ни один больной. Характерна вариация разброса по данным представленных шкал и относительно прогностической оценки низкой степени риска развития осложнений — от 6,1 до 50%.

Полученные значения распределения больных в группе ОКС $\uparrow$ ST (ИМ $\uparrow$ ST) без проведения ЧКВ указывают на отсутствие достоверно сопоставимых распределений по степени риска развития осложнений.

Оценка развития фатальных осложнений за период 30 сут. складывалась из госпитальной летальности (время с момента поступления больного в стационар и до выписки) и летальности после выписки из стационара (если время укладывалось в 30 сут. от момента развития ИМ $\uparrow$ ST).

Из 82 человек, поступивших в стационар без проведения первичной ЧКВ, умерли 14 (17,0%) пациентов. В первые 10 сут. умерли 13 больных, из которых 9 с ОКС $\uparrow$ ST умерли в первые сут.

Представленные шкалы, используемые для больных с ОКС $\uparrow$ ST без ЧКВ, обладали разной прогностической значимостью относительно летальности в первые 30 сут. В категорию высокого риска по шкалам GRACE и РЕКОРД вошли все 100% больных с летальным исходом, по шкале TIMI — 75%, а по шкале PREDICT только 28,1%.

К категории среднего риска по шкале PREDICT были отнесены 65,6% умерших больных, к категории низкого риска — 6,3%. По шкале TIMI 21,9% пациентов с летальным исходом при анкетировании были оценены как пациенты среднего риска и 3,1% — как пациенты низкого риска.

Учитывая полученные данные несоответствия распределения по степеням риска при первичном анкетировании и летальными исходами, для оценки прогностической значимости вышеуказанных шкал в развитии фатальных осложнений была рассчитана Se и Sp, а также RR с 95% ДИ (таблица 2).

Данные, представленные в таблице 2, указывают на отсутствие значимости прогноза развития фатальных осложнений для больных с ОКС $\uparrow$ ST без проведения ЧКВ, хотя шкалы GRACE и РЕКОРД отразили высокую Se для данной группы пациентов.

Представленные шкалы (GRACE, PREDICT, TIMI, РЕКОРД) имеют свой набор показателей, используемых для определения степени риска развития осложнений. Поэтому для выявления наиболее прогностически значимых показателей в развитии фатальных осложнений, используемых в краткосрочных шкалах для больных с ОКС $\uparrow$ ST без ЧКВ, был проведен анализ рисков с определением Se и Sp. Наиболее значимые параметры относительно Se и Sp отражены в таблице 3.

Представленные данные в таблице 3 позволяют отметить 5 параметров, обладающих высокой Se и Sp в группе больных с ОКС $\uparrow$ ST без ЧКВ, выявленных при проведении стратификации риска развития летального исхода. Это — острая сердечная недостаточность (ОСН) по классификации Killip II кл., уровень систолического артериального давления (САД) <100 мм рт.ст., возраст >65 лет, наличие ХСН $\geq$ II А стадии, степень выраженности ишемии по данным ЭКГ ($\uparrow$ ST $\geq$ 1 мм при поступлении) и фракция выброса (ФВ) <40%.

Таблица 3

Анализ рисков с оценкой Se и Sp показателей прогностических шкал, определяющих развитие фатальных осложнений у больных ИМ[↑]СТ без ЧКВ

Фактор	χ^2/p	RR	95% ДИ	Se	Sp
ОСН по шкале Killip II кл.	103,785/<0,001	6,000	9,682-69,820	0,889	0,905
САД <100 мм рт.ст.	87,253/<0,001	10,302	6,040-17,570	0,611	0,970
Возраст >65 лет	34,690/<0,001	9,934	3,647-27,061	0,889	0,649
ХСН ≥II А стадии	17,490/<0,001	7,097	2,252-22,369	0,917	0,458
↑ST ≥1 мм при поступлении	28,022/<0,001	6,461	2,812-14,842	0,833	0,649
ФВ <40%	12,169/<0,001	11,875	1,425-98,974	0,833	0,724
СКФ <40 мл/мин	0,212/>0,05	1,33	0,416-4,269	0,049	0,967
ФП	11,902/<0,001	3,027	1,684-5,440	0,278	0,923
СД 2 типа	4,436/<0,05	1,888	1,050-3,395	0,417	0,756
Начало ТЛТ >4 ч	0,109/>0,05	1,155	0,481-2,771	0,889	0,133
Наличие ≥3 ФР атеросклероза*	0,652/>0,05	-	-	1,000	0,018

Примечание: * — RR не рассчитывался в связи с отсутствием событий в одной из групп. ДИ — доверительный интервал, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Сравнительный анализ аналитических характеристик шкал по Se и Sp у больных ИМ[↑]СТ в способности прогнозировать развитие нефатальных осложнений

Осложнения	Se	Sp	RR (95% ДИ)	χ^2	p
GRACE	0,680	0,760	2,495 (1,329-4,684)	9,970	<0,01
PREDICT	0,080	1,000	2,087 (1,554-2,803)	4,167	>0,05
TIMI	0,120	1,000	2,136 (1,575-2,898)	8,171	<0,05
РЕКОРД	0,680	0,640	1,962 (1,034-3,687)	5,128	<0,05

Таблица 5

Анализ рисков с оценкой Se и Sp прогностических шкал, определяющих развитие нефатальных осложнений у больных ИМ[↑]СТ без ЧКВ

Фактор	χ^2/p	RR	ДИ 95%	Se	Sp
ОСН по шкале Killip II кл.	54,381/<0,001	6,040	4,222-8,641	0,390	1,000
САД <100 мм рт.ст.	8,555/<0,01	3,503	2,079-5,902	0,098	0,992
Возраст >65 лет	2,884/>0,05	1,581	0,935-2,674	0,463	0,683
ХСН ≥II А стадии	4,535/<0,05	1,843	1,028-3,302	0,683	0,508
↑ST ≥1 мм при поступлении	15,643/<0,001	2,860	1,664-4,915	0,610	0,730
ФВ ≤40%	13,538/<0,001	2,741	1,557-4,826	0,650	0,681
ФП	3,712/>0,05	5,500	3,934-7,689	0,317	1,000
СД 2 типа	0,001/>0,05	0,991	0,534-1,842	0,244	0,754
Начало ТЛТ >4 ч	0,611/>0,05	1,436	0,535-3,853	0,903	0,159
Наличие ≥3 ФР атеросклероза	0,127/>0,05	0,488	0,119-2,002	0,976	0,008

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

При рассмотрении развития осложнений нефатального характера у данной категории больных ИМ[↑]СТ за период пребывания в стационаре было выявлено, что осложнения, характеризующиеся как “ранние”, получили 15 (18,3%) пациентов: ранняя постинфарктная стенокардия (60%), рецидив ИМ (26,7%), развитие острой аневризмы левого желудочка (13,3%). Поздние осложнения, считающиеся после 2-недельного срока с момента развития ИМ, не были зафиксированы ни у одного больного.

С учетом проанализированных данных, в группу высокого риска шкал GRACE, РЕКОРД и TIMI вошли по 68% пациентов с ИМ[↑]СТ, у которых произошли нефатальные осложнения. В то же время, в прогностических шкалах РЕКОРД и TIMI, имеются больные, которые по опросу вошли в категорию низкого риска развития осложнений — по 32%. По шкале GRACE — в категорию среднего риска развития осложнений вошло 28% пациентов и 4% пациента вошли в категорию низкого риска. Шкала

PREDICT оказалась наименее чувствительна относительно пациентов, вошедших в категорию высокого риска прогноза развития осложнений — всего 8% пациентов с нефатальными осложнениями. По данной шкале 56% пациентов с нефатальными осложнениями вошли в категорию среднего риска и 36% пациентов вошли в категорию низкого риска.

Учитывая выявленные несоответствия между количеством больных, отнесенных к категориям прогноза развития осложнений и выявленным количеством больных, у которых развились осложнения, был проведен анализ на Se и Sp представленных шкал, определяющих прогноз развития нефатальных осложнений у больных ИМ $\uparrow$ ST без ЧКВ (таблица 4).

По результатам проведенного анализа Se и Sp в прогнозе развития нефатальных осложнений, представленных в таблице 4, Se для шкал GRACE и РЕКОРД оказались равными 68% по сравнению со шкалами TIMI (12%) и PREDICT (8%).

Для выявления показателей, в наибольшей степени влияющих на развитие нефатальных осложнений, используемых в указанных краткосрочных шкалах для больных ИМ $\uparrow$ ST без ЧКВ, был проведен анализ рисков показателей прогностических шкал с определением Se и Sp. Наиболее значимые параметры отражены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, наиболее высокие критерии Se и Sp имеют такие показатели как уровень САД <100 мм рт.ст., степень выраженности ишемии миокарда — $\uparrow$ ST ≥ 1 мм при поступлении, ФВ $<40\%$, наличие ХСН, начиная со II А стадии и выше, возраст >65 лет.

Обсуждение

В отечественной и зарубежной литературе крайне мало представлены сравнительные характеристики краткосрочных прогностических шкал именно для категории больных с ОКС $\uparrow$ ST, которым ЧКВ, имеющее доминирующее значение в лечении больных ИМ $\uparrow$ ST, не проводилось.

Сравнение результатов, полученных с использованием шкал краткосрочного прогноза развития фатальных и нефатальных осложнений у больных с ОКС $\uparrow$ ST, выявило большой разброс данных. Согласно данным настоящего исследования, при оценке риска развития осложнений лучше всего в плане прогноза продемонстрировали себя шкалы GRACE и РЕКОРД.

Каждая предложенная и используемая в практическом здравоохранении прогностическая шкала для оценки развития 30-суточного осложнения у больных ИМ $\uparrow$ ST имеет свой индивидуальный набор маркеров.

Считается, что шкала GRACE обладает наиболее выраженной прогностической значимостью как у больных с подъемом, так и без подъема сегмента ST. С помощью этой шкалы можно оценить

риск внутрибольничной летальности, а также определить наиболее подходящий для пациента способ лечения и его интенсивность. В шкале GRACE используются 8 показателей: возраст, класс ОЧН по классификации Killip, уровень САД, изменение сегмента ST, остановка сердца, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, положительные кардиальные биомаркеры, тахикардия [9].

Если рассматривать сопоставимость имеющихся критериев шкалы GRACE относительно выявленных критериев в проведенном исследовании, то сопоставимость по наличию фатальных и нефатальных осложнений составляет 50%. Это: ОЧН по классификации Killip II кл., САД <100 мм рт.ст., степень выраженности ишемии по данным ЭКГ ($\uparrow$ ST ≥ 1 мм при поступлении) и возраст >65 лет.

Шкала РЕКОРД, определяющая прогноз летального исхода во время пребывания в стационаре, предложена также для больных с ОКС $\uparrow$ ST. По данным регистра, проведенного в стационарах Российской Федерации, определены факторы, независимо связанные со смертельным исходом: ОЧН по классификации Killip II кл., $\uparrow$ ST на исходной ЭКГ ≥ 1 мм, САД при поступлении ≤ 100 мм рт.ст., уровень гемоглобина при поступлении <110 г/л, возраст ≥ 65 лет, СД в анамнезе [10]. При сравнении критериев, используемых в шкале РЕКОРД и полученными в настоящей работе критериями, сопоставимость составила 66,7%. Данными критериями являются: ОЧН по классификации Killip II кл., $\uparrow$ ST на исходной ЭКГ ≥ 1 мм, САД при поступлении ≤ 100 мм рт.ст., возраст ≥ 65 лет.

Шкала TIMI также достаточно информативна в плане прогноза для больных с ОКС $\uparrow$ ST относительно летальности и развития осложнений. Шкала TIMI для ОКС $\uparrow$ ST позволяет определить риск наступления смерти в течение 30 последующих сут. после начала заболевания. В шкале учитывают следующие ФР: возраст >65 лет; наличие СД, гипертонической болезни или стенокардии; САД ≤ 100 мм рт.ст.; частота сердечных сокращений ≥ 100 уд./мин; ОЧН по классификации Killip II-IV кл.; масса тела ≤ 67 кг; передняя локализация ИМ или блокада левой ножки пучка Гиса; начало проведения реперфузионной терапии ≥ 4 ч [11, 12]. Сопоставимость показателей, позволяющих оценивать риск развития осложнений по шкале TIMI и полученных в настоящем исследовании, составляет 37,5%. К ним относятся возраст >65 лет; САД ≤ 100 мм рт.ст.; ОЧН по классификации Killip II-IV кл.

Шкала PREDICT используется для определения краткосрочного прогноза после госпитализации с ОКС. В шкале PREDICT используются 7 критериев: наличие шока, ХСН, данные ЭКГ, история сердечно-сосудистых заболеваний, функция почек, возраст и наличие сопутствующих заболеваний [3].

Казалось, что это самая многофакторная модель, однако в настоящей работе для данной шкалы

показан низкий уровень совпадений определения прогноза летального исхода и развития осложнений. Возможно, это связано с тем, что только два критерия (28,5%) имеют согласование высокой Se и Sp, выявленные при данном исследовании — это XCH и возраст.

Заключение

Проведенное исследование по сравнительной оценке 30-суточной прогностической значимости краткосрочных шкал (GRACE, РЕКОРД, TIMI,

PREDICT) у больных с ОКС[↑]ST без ЧКВ показало неоднозначность прогноза развития как фатальных, так и нефатальных осложнений. Шкалы GRACE и РЕКОРД имеют более высокие показатели чувствительности прогноза развития фатальных и нефатальных осложнений, чем шкалы TIMI и PREDICT.

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

Литература/References

1. World Health Organisation. World health statistics 2018: Monitoring health for the SDGs (sustainable development goals). Geneva, 2018. ISBN 978-92-4-156558-5. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1%202> (09 May 2021).
2. Erlikh AD. Six-month outcomes in acute coronary syndrome patients included in the registry RECORD-3. Russ J Cardiol. 2017;(11):8-14. (In Russ.) Эрлих А. Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. Российский кардиологический журнал. 2017;(11):8-14. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-8-14.
3. Alieva MG. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. South of Russia: ecology, development. 2017;12(3):159-65. (In Russ.) Алиева М. Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. Юг России: экология, развитие. 2017;12(3):159-65. doi:10.18470/1992-1098-2017-3-159-165.
4. Erlikh AD. Novel score for mortality risk prediction 6 months after acute coronary syndrome. Russ J Cardiol. 2020;25(2):3416. (In Russ.) Эрлих А. Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3416. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3416.
5. Tolpygina SN, Martsevich SYu. Cardiovascular risk stratification in stable coronary artery disease based on prognostic scores and models. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2528. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца на основании прогностических индексов, шкал и моделей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2528. doi:10.15829/1728-8800-2020-2528.
6. Tolpygina SN, Martsevich SY, Gofman EA, et al. Novel Scale for Long-Term Prognostication of Risk of Death and Nonfatal Cardiovascular Complications in Patients From the PROGNOSIS-IHD Registry. Kardiologiya. 2016;6(56):12-7. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А. и др. Новая шкала прогнозирования риска смерти и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных из регистра "ПРОГНОЗ ИБС" в отдаленном периоде. Кардиология. 2016;6(56):12-7. doi:10.18565/cardio.2016.6.12-7.
7. All-Russian scientific society of cardiologists. Russian guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Moscow. 2007. (09 May 2021). (In Russ.) Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Москва. 2007. <https://cardiogomel.by/documents/stemivnok2007.pdf> (дата обращения: 09.05.2021).
8. Order of the ministry of health of Russia of 01.07.2015 N 404an "On the approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with an increase in the ST segment of the electrocardiogram)" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 20.07.2015 N 38092) (09 May 2021). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 01.07.2015 N 404ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2015 N 38092) <https://docs.cntd.ru/document/420289744> (дата обращения: 13.01.2022).
9. Kokorin VA, Arefiev MN, Gordeev IG. GRACE Risk Score 2.0 predicts acute coronary syndrome outcomes: what marker of myocardial injury should we use? Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):37-45. (In Russ.) Кокорин В. А., Арефьев М. Н., Гордеев И. Г. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):37-45. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45.
10. Erlikh AD. Opportunity to select patients for primary invasive intervention in ACS with ST-segment elevation using "RECORD" modified scale. Difficult patient. 2013;11(7):36-9. (In Russ.) Эрлих А. Д. Возможность отбора пациентов для первичного инвазивного вмешательства при ОКС с подъемом сегмента ST при помощи модифицированной шкалы "РЕКОРД". Трудный пациент. 2013;11(7):36-9. <http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnost-otbora-patsientov-dlya-pervichnogo-invazivnogo-vmeshatelstva-pri-oks-s-podemom-segmenta-st-pri-pomoschi-modifitsirovannoy> (дата обращения: 09.05.2021).
11. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000;102(17):2031-7. doi:10.1161/01.cir.102.17.2031.
12. Khan R, Zarak MS, Munir U, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score Assessment for Complications in Acute Anterior Wall ST Elevation Myocardial Infarction. Cureus. 2020;12(6):e8646. doi:10.7759/cureus.8646.

Влияние уровня потребления соли на клиническое течение и гемодинамику у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Потешкина Н. Г.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Маслова М. Ю.¹, Ковалевская Е. А.²,
Сванадзе А. М.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Москва, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь уровня потребления соли (NaCl) с клиническими и гемодинамическими показателями больных гипертрофической кардиомиопатией.

Материал и методы. Обследовано 44 пациента с гипертрофической кардиомиопатией (средний возраст 60,4±15,3 года). Особое внимание уделялось наличию внутрижелудочковой обструкции, обморокам на фоне гиповолемии. Уровень потребления NaCl оценивался по величине суточного натрийуреза.

Результаты. Выявлена обратная связь между обмороками и уровнем суточного натрийуреза ($r=-0,3$, $p=0,04$). При суточном натрийурезе <50 ммоль/сут. обмороки регистрировались чаще ($p=0,02$): отношение шансов (ОШ) 12,3 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,3-121,3 ($p=0,03$), как и при его значениях <65 ммоль/сут. ($p=0,04$): ОШ 8,3 (95% ДИ: 1,13-60,3 ($p=0,04$)). При более высоких значениях суточного натрия уменьшения риска развития обмороков не отмечалось. При низких значениях индекса ударного объема левого желудочка (<26 мл/м²) и суточного натрия (<50 ммоль/сут.) обнаружена корреляция между данными показателями ($r=0,5$, $p=0,01$). Обратная связь наблюдалась между индексом ударного объема левого желудочка и обмороками при значениях суточного натрия <50 ммоль/сут. ($r=-0,9$; $p=0,05$). Выявлена обратная связь между наличием внутрижелудочковой обструкции и суточным натрийурезом ($r=-0,4$, $p=0,01$). Частота обструкции увеличивалась по мере снижения уровня натрийуреза: при 120 ммоль/сут. ОШ 4,3

(95% ДИ: 1,01-18,6 ($p=0,048$), ОШ 4,6 (95% ДИ: 1,2-18,1 ($p=0,03$) при 110 ммоль/сут. и ОШ 4,0 (95% ДИ: 1,1-11,7 ($p=0,04$) при значениях натрия 100 ммоль/сут. Увеличение натрийуреза >130 ммоль/сут. не сопровождалось дальнейшим снижением частоты обструкции.

Заключение. Для снижения риска обструкции оптимальный уровень суточного натрийуреза составляет ≥130 ммоль/сут. (NaCl 7,5 г/сут.). Для снижения риска обмороков вне зависимости от наличия обструкции оптимальный уровень суточного натрийуреза — от 65 ммоль/сут. (3,8 г/сут. NaCl).

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, суточный натрийурез, потребление соли, синкопальные состояния, обструкция выносящего тракта левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/04-2021

Рецензия получена 20/05-2021

Принята к публикации 01/06-2021



Для цитирования: Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Маслова М. Ю., Ковалевская Е. А., Сванадзе А. М. Влияние уровня потребления соли на клиническое течение и гемодинамику у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2889. doi:10.15829/1728-8800-2022-2889

Effect of salt intake on clinical course and hemodynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Poteshkina N. G.^{1,2}, Krylova N. S.^{1,2}, Maslova M. Yu.¹, Kovalevskaya E. A.², Svanadze A. M.^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²City Clinical Hospital № 52. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the relationship between the salt intake (NaCl) and the clinical and hemodynamic parameters in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. Forty four patients with HCM (mean age, 60,4±15,3 years) were examined. Particular attention was paid to intraventricular obstruction and hypovolemic syncope. NaCl consumption was estimated by 24-hour urine sodium test.

Results. An inverse correlation was found between syncope and 24-hour natriuresis ($r=-0,3$, $p=0,04$). At 24-hour natriuresis <50 mmol/day,

syncope was more common ($p=0,02$): odds ratio (OR), 12,3 (95% confidence interval (CI): 1,3-121,3, $p=0,03$), as well as <65 mmol/day ($p=0,04$); OR, 8,3 (95% CI: 1,13-60,3; $p=0,04$). At higher 24-hour urine sodium values, no reduction in syncope risk was recorded. A correlation was found between low values of left ventricular (LV) stroke volume index (SVI) (<26 ml/m²) and 24-hour urine sodium (<50 mmol/day) ($r=0,5$, $p=0,01$). An inverse correlation was observed between LV SVI and syncope at 24-hour natriuresis <50 mmol/day ($r=-0,9$; $p=0,05$). An inverse relationship was found between the intraventricular obstruction

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m.unoemazzo@gmail.com

Тел.: +7 (916) 954-96-20

[Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии дополнительного профессионального образования, директор университетской клиники общей терапии, ORCID: 0000-0001-9803-2139, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии дополнительного профессионального образования, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0310-0771, Маслова М. Ю. — ассистент кафедры общей терапии дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3687-2412, Ковалевская Е. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0787-4347, Сванадзе А. М. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии дополнительного профессионального образования, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0566-663X].

and 24-hour urine sodium ($r=-0,4$, $p=0,01$). The prevalence of obstruction increased as natriuresis decreased: at 120 mmol/day, OR was 4,3 (95% CI: 1,01-18,6, $p=0,048$), at 110 mmol/day, OR — 4,6 (95% CI: 1,2-18,1, $p=0,03$), and at 100 mmol/day, OR — 4,0 (95% CI: 1,1-11,7, $p=0,04$). An increase in 24-hour urine sodium >130 mmol/day was not followed by a further decrease in obstruction prevalence.

Conclusion. To reduce the obstruction risk, the optimal 24-hour urine sodium level is ≥ 130 mmol/day (NaCl, 7,5 g/day). To reduce the syncope risk, regardless of obstruction presence, the optimal level of 24-hour natriuresis is ≥ 65 mmol/day (NaCl, 3,8 g/day).

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, 24-hour urine sodium, salt intake, syncope, left ventricular outflow tract obstruction.

Relationships and Activities: none.

Poteshkina N. G. ORCID: 0000-0001-9803-2139, Krylova N. S. ORCID: 0000-0003-0310-0771, Maslova M. Yu. * ORCID: 0000-0002-3687-

2412, Kovalevskaya E. A. ORCID: 0000-0002-0787-4347, Svanadze A. M. ORCID: 0000-0003-0566-663X.

*Corresponding author:
m.unoemazzo@gmail.com

Received: 22/04-2021

Revision Received: 20/05-2021

Accepted: 01/06-2021

For citation: Poteshkina N. G., Krylova N. S., Maslova M. Yu., Kovalevskaya E. A., Svanadze A. M. Effect of salt intake on clinical course and hemodynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2889. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2889

БТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИУО — индексированный ударный объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ESC — European Society of Cardiology (Европейское кардиологическое общество), Na⁺ — натрий, NaCl — соль, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, NYHA — классификация New York Heart Association.

Введение

Для гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) характерна асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), которая нередко приводит к уменьшению его полости с развитием диастолической дисфункции (ДД) [1, 2]. На фоне ДД ЛЖ для больных ГКМП характерно возникновение хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [3]. В рекомендациях по лечению ХСН с целью снижения задержки жидкости и ремоделирования миокарда в качестве общих мероприятий указывается ограничение потребления соли (NaCl), поскольку натрий (Na⁺) является одним из основных факторов, влияющих на объем циркулирующей крови, а вследствие этого, и на гемодинамику. В то же время, в рекомендациях ESC (European Society of Cardiology) указано на важность соблюдения пациентами с ГКМП адекватного питьевого режима. Такие пациенты должны избегать дегидратации и потреблять достаточное количество жидкости для поддержания объема циркулирующей крови в условиях уменьшенного объема ЛЖ [2]. Влияние потребления соли на гемодинамику у пациентов с ХСН широко исследовано, однако у пациентов с ГКМП таких исследований в доступной литературе не найдено. Представляется актуальным поиск оптимального уровня потребления соли у пациентов с ГКМП, не ухудшающего клиническое течение заболевания и не вызывающего процессов ремоделирования миокарда.

Цель исследования — оценить взаимосвязь уровня потребления NaCl с клиническими и гемодинамическими показателями больных ГКМП.

Материал и методы

Обследованы 44 пациента с ГКМП в возрасте 18-81 лет (средний возраст $60,4 \pm 15,3$ года), из них 21 (48%) мужчина. Все больные получали терапию бета-адреноблокаторами (бисопролол 5,0 [2,5; 7,5] мг и метопролол 50,0 [25,0; 75,0] мг), у нескольких пациентов, имеющих противопоказания к терапии данной группой препаратов, проводилась терапия верапамилом (100,0 $\pm$ 28,3 мг). Больные с сопутствующей артериальной гипертензией дополнительно принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и пролонгированные антагонисты кальция. Диагноз ГКМП устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) согласно рекомендациям ESC от 2014г при обнаружении гипертрофии миокарда ЛЖ с максимальной толщиной стенок ≥ 15 мм без дилатации его полости в отсутствии других сердечных и системных заболеваний, способных привести к развитию той степени гипертрофии, которая имеется у такого пациента. У 4 пациентов прослеживался семейный характер заболевания. У 2 пациентов зафиксирована внезапная сердечная смерть родственников.

При сборе анамнеза учитывались такие симптомы, как одышка, синкопальные состояния и их эквиваленты. Особое внимание уделялось генезу синкопальных состояний. Раздельно учитывались обмороки аритмогенного генеза и обмороки, связанные, вероятно, с гиповолемией. Инструментальные методы обследования включали: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ. Для подтверждения наличия ХСН определялся уровень NT-proBNP (N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида). Уровень потребления NaCl оценивался по величине суточного натрийуреза (содержание ионов Na⁺ в составе 24-часового объема мочи — методом эмиссионной фотометрии).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова

(№ 178, 22.10.2018г), от всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие признаков ГКМП;
2. Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения в исследование:

1. клапанные пороки сердца: выраженные стенозы или недостаточность клапанов;

2. наличие тяжелой сопутствующей патологии: сахарный диабет 1 и 2 типа в фазе декомпенсации, бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, острое нарушение мозгового кровообращения с выраженным неврологическим дефицитом, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек;

3. терапия диуретиками.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10 для Windows (StatSoft, США). Нормальность распределения признаков оценивалась по критерию Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении признака и в виде медианы (Me) с 25-м и 75-м процентилями [Q1; Q3] при распределении, отличном от нормального. Для сопоставления переменных двух независимых групп использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и критерий Манна-Уитни, при распределении, не соответствующем нормальному. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) наступления события.

Результаты

У пациентов с ГКМП ($n=44$) клинически доминировали жалобы на одышку (73%) и головокружение (39%). Обмороки наблюдались у 5 (11%) пациентов. У большинства пациентов (71%, $n=31$) имелись признаки ХСН II ФК по NYHA (New York Heart Association) (таблица 1).

По данным ЭхоКГ у обследуемых пациентов определялись низкие значения индексированного (иУО) ударного объема (УО) — $25,4 \pm 5,3$ мл/м², при нормальных значениях ФВ — $65,2 \pm 6,6\%$. Толщина межжелудочковой перегородки варьировала от 10 до 33 мм и, в среднем, составляла $21,8 \pm 4,3$ мм, у 5 (11%) пациентов она превышала 30 мм. Толщина задней стенки ЛЖ составляла от 8 до 16 мм (в среднем, $12,3 \pm 3,0$ мм). У 30 больных имела место асимметричная, у 8 — концентрическая форма гипертрофии ЛЖ, у 6 — апикальная ГКМП. В 16 (36%) случаях выявлена обструктивная форма заболевания. У 7 человек градиент обструкции в покое превышал 50 мм рт.ст. Максимальный внутрижелудочковый градиент давления в покое составил 144 мм рт.ст.

У 41 пациента с ГКМП имела место ДД ЛЖ, из них у большинства — 24 (54%) пациента — по типу нарушения релаксации (I ст).

Уровень NT-proBNP у пациентов с ГКМП был высоким и составил 1031 [311; 4273] нг/л. Выявлена прямая связь уровня NT-proBNP с функциональ-

Таблица 1

Характеристика больных ГКМП

Пациенты ГКМП, n=44	
Клинические данные	
Одышка, абс. (%)	32 (73%)
Головокружение, абс. (%)	17 (39%)
Обмороки, абс. (%)	5 (11%)
ФК NYHA ($M \pm SD$)	$1,8 \pm 0,7$
Показатели ЭхоКГ	
ПЗР ЛП, мм ($M \pm SD$)	$42,9 \pm 6,8$
ИОЛП, мм/м ² ($M \pm SD$)	$45,0 \pm 14,0$
ИОПП, мм/м ² ($M \pm SD$)	$28,6 \pm 11,0$
ПЖ, мм ($M \pm SD$)	$26,8 \pm 3,6$
КДР, мм ($M \pm SD$)	$40,5 \pm 5,2$
КСР, мм ($M \pm SD$)	$21,0 \pm 4,5$
КДО, мл ($M \pm SD$)	$77,8 \pm 18,5$
ИКДО, мл/м ² ($M \pm SD$)	$40,0 \pm 8,0$
КСО, мм ($M \pm SD$)	$26,9 \pm 7,5$
ИКСО, мл/м ² ($M \pm SD$)	$13,8 \pm 3,8$
УО, мл ($M \pm SD$)	$51,0 \pm 12,5$
ИУО, мл/м ² ($M \pm SD$)	$25,4 \pm 5,3$
ФВ, % ($M \pm SD$)	$65,2 \pm 6,6$
ТМЖПд, мм ($M \pm SD$)	$21,8 \pm 4,3$
ТЗСЛЖд, мм ($M \pm SD$)	$12,3 \pm 3,0$
ИММЛЖ, г/м ² ($M \pm SD$)	$155,7 \pm 39,1$
Максимальный градиент ВТЛЖ в покое, мм рт.ст., (Me [Q1; Q3])	36 [6; 144]
Е/А ($M \pm SD$)	$1,4 \pm 0,9$
Е/е' ($M \pm SD$)	$10,3 \pm 4,3$
ДФ ЛЖ, норма, n (%)	3 (7%)
ДД ЛЖ 1 ст., абс. (%)	24 (54%)
ДД ЛЖ 2 ст., абс. (%)	13 (30%)
ДД ЛЖ 3 ст., абс. (%)	4 (9%)
ДД ЛЖ ($M \pm SD$)	$1,4 \pm 0,76$
Лабораторные показатели	
NT-proBNP, нг/мл (Me [Q1; Q3])	1031 [311; 4273]
Суточная экскреция Na ⁺ в моче, ммоль/сут. ($M \pm SD$)	$127,0 \pm 77,2$

Примечание: ДФ ЛЖ — дисфункция ЛЖ, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ИУО — индекс УО, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, ПЖ — правый желудочек, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, Е/А — соотношение скорости пиков раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/е' — соотношение скорости пика раннего диастолического наполнения ЛЖ к усредненной ранней диастолической скорости перегородочной и боковой части фиброзного кольца митрального клапана по тканевому доплеру.

ным классом (ФК) ХСН по NYHA ($r=0,4$; $p=0,02$) и с тяжестью ДД ($r=0,4$; $p=0,009$), что подтверждает наличие недостаточности кровообращения у обследуемых больных. Таким образом, у обследованных

Таблица 2

Риск развития обмороков при различных значениях натрийуреза

	Суточный натрийурез (ммоль/сут.)				
	<50	<65	<80	<95	<110
ОШ (95% ДИ)	12,3 (1,3-121,3) (p=0,03)	8,3 (1,13-60,3) (p=0,04)	3,8 (0,6-26,1) (p=0,17)	3 (0,4-20,2) (p=0,26)	4,2 (0,4-41,1) (p=0,22)
ОР (95% ДИ)	6,8 (1,5-28,8) (p=0,01)	3,9 (1,3-29,8) (p=0,03)	3,2 (0,6-17,1) (p=0,17)	2,6 (0,5-14,1) (p=0,26)	3,7 (0,4-30,1) (p=0,23)
Se, %	40%	85%	60%	60%	80%
Sr, %	95%	84%	72%	67%	51%
ПЦПР, %	93%	60%	21%	19%	17%
ПЦОР, %	95%	81%	93%	93%	95%
ИДЭ, %	87%	82%	70%	65%	55%

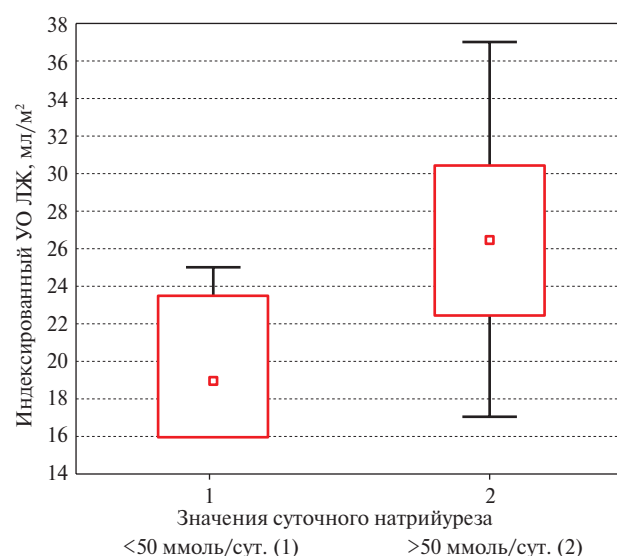
Примечание: ИДЭ — индекс диагностической эффективности, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательная, ПЦПР — прогностическая ценность положительная, Se — чувствительность, Sr — специфичность.

пациентов с ГКМП выявлено наличие ХСН с сохранной ФВ ЛЖ на фоне ДД ЛЖ.

Одним из механизмов развития обмороков у пациентов с ГКМП является гиповолемия на фоне сниженных объемных показателей ЛЖ [2]. Низкое потребление Na^+ может провоцировать гиповолемию и, вследствие этого, возможно развитие таких симптомов, как головокружение и/или обмороки. В данном исследовании колебания суточного натрийуреза у пациентов с ГКМП составили 33-384 ммоль/сут., в среднем, $127,0 \pm 77,2$ ммоль/сут. Выявлена обратная достоверная связь между наличием обмороков, не связанных с нарушением ритма сердца, и уровнем суточного натрийуреза ($r = -0,3$, $p = 0,04$), в связи с чем изучены различные пороговые значения Na^+ в суточной моче, которые могут оказывать влияние на риск развития обмороков.

В таблице 2 представлены точки разделения по уровню суточного Na^+ в моче для оценки риска возникновения обмороков. У больных с суточным натрийурезом < 50 ммоль/сут. обмороки регистрировались чаще, чем при более высоком уровне натрийуреза — 50 vs 8% ($p = 0,02$). Различие в частоте обмороков сохранялось и при значении $\text{Na}^+ < 65$ ммоль/сут. — 33 vs 6% ($p = 0,04$). При этом шансы развития обмороков (ОШ) увеличивались в 12,3 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,3-121,3, $p = 0,03$), если уровень суточного натрийуреза был < 50 ммоль/сут., и в 8,3 (95% ДИ: 1,13-60,3; $p = 0,04$), если уровень суточного натрийуреза не > 65 ммоль/сут. ОР развития обмороков составил 6,8 (95% ДИ: 1,5-28,8; $p = 0,01$) при уровне суточного натрийуреза < 50 ммоль/сут., и 3,9 (95% ДИ: 1,3-29,8; $p = 0,03$), при уровне суточного натрийуреза не > 65 ммоль/сут. При суточном натрийурезе ≥ 70 ммоль/сут. уменьшения риска развития обмороков не отмечалось. Таким образом, низкие значения суточного натрийуреза, начиная с 65 моль/сут. и менее, могут способствовать развитию гиповолемии и, вследствие этого, повышению риска возникновения обмороков у больных ГКМП.

Другим аспектом развития головокружений и/или обмороков у пациентов с ГКМП является низ-



□ Median
 □ 25%-75%
 ┘ Min-Max

Рис. 1 Уровень иУО ЛЖ с учетом натрийуреза.

кий УО ЛЖ, возникающий за счет уменьшенной полости гипертрофированного ЛЖ [4]. Низкое потребление Na^+ и, вследствие этого, возможное усугубление гиповолемии у пациентов с ГКМП с исходно низким УО ЛЖ может способствовать развитию головокружений и/или обмороков.

В проведенном исследовании выявлено, что более низкие значения иУО ЛЖ у больных ГКМП отмечались при уровне Na^+ в моче < 50 ммоль/сут. — $19,8 \pm 4,5$ vs $26,5 \pm 5,0$ ($p = 0,01$) (рисунок 1).

В общей группе больных ГКМП корреляционной связи между иУО ЛЖ и суточным натрийурезом не выявлено, однако при низких значениях иУО ЛЖ (< 26 мл/м²) и суточного натрийуреза (< 50 ммоль/сут.) обнаружена прямая корреляция ($r = 0,5$, $p = 0,01$) (рисунок 2).

Кроме того, наблюдалась обратная связь между иУО ЛЖ и обмороками при значениях суточного натрийуреза < 50 ммоль/сут. ($r = -0,9$; $p = 0,05$).

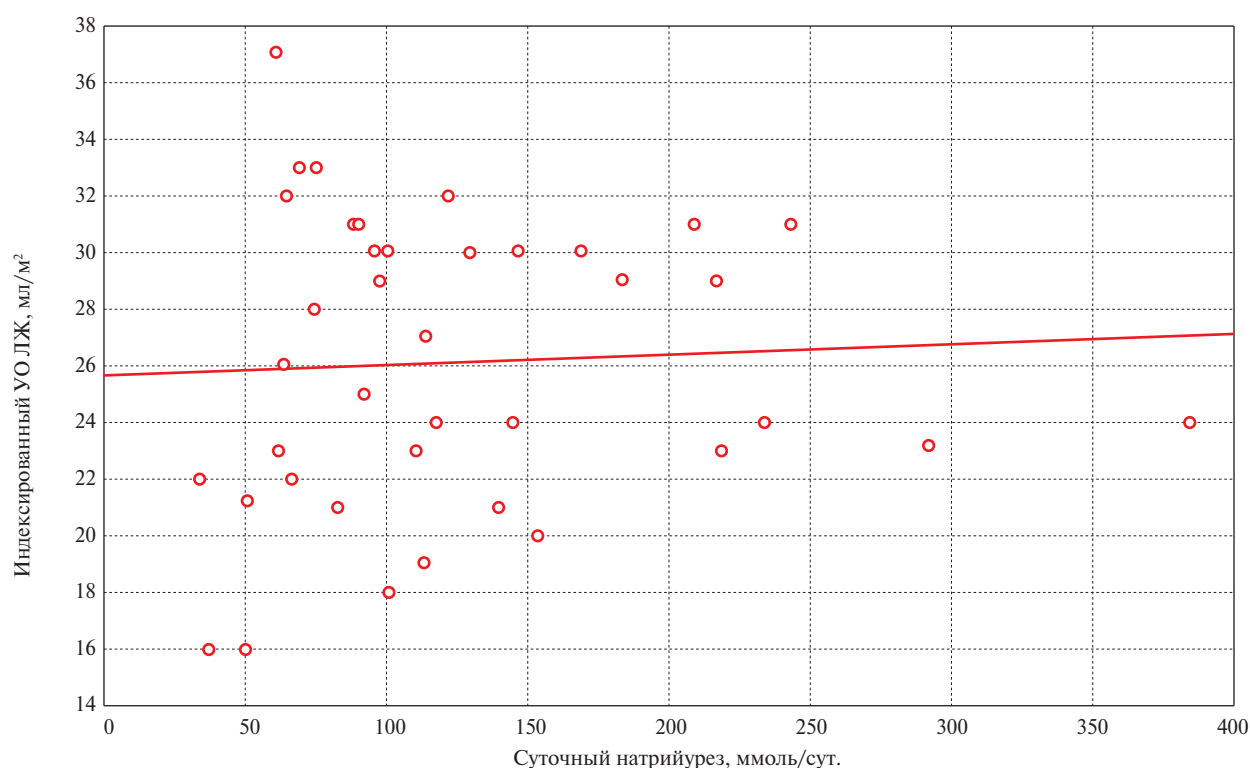


Рис. 2 Зависимость иУО ЛЖ от суточного натрийуреза.

Таблица 3

Риск развития внутрижелудочковой обструкции при различных значениях натрийуреза

	Суточный натрийурез (ммоль/сут.)			
	<100	<110	<120	<130
ОШ (95% ДИ)	4,0 (1,1-11,7) (p=0,04)	4,6 (1,2-18,1) (p=0,03)	4,3 (1,01-18,6) (p=0,048)	5,3 (0,9-47,6) (p=0,51)
ОР (95% ДИ)	2,4 (1,0-5,8) (p=0,048)	2,7 (1,0-7,2) (p=0,04)	2,7 (0,9-8,2) (p=0,07)	3,2 (0,9-12,5) (p=0,08)
Se, %	69%	75%	81%	87%
Sp, %	64%	61%	50%	43%
ПЦПР, %	52%	52%	48%	47%
ПЦОР, %	78%	81%	82%	86%
ИДЭ, %	66%	66%	61%	59%

Примечание: ИДЭ — индекс диагностической эффективности, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательная, ПЦПР — прогностическая ценность положительная, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Таким образом, УО ЛЖ уменьшался по мере уменьшения уровня натрийуреза. Наблюдалась связь между низким уровнем натрийуреза и низким значением иУО ЛЖ, что было ассоциировано с развитием головокружений и/или обмороков.

Одним из механизмов развития обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) при ГКМП является его малый объем [4]. Низкий уровень натрийуреза может способствовать усугублению обструкции за счет снижения объема и без того уменьшенного ЛЖ. В настоящем исследовании выявлена обратная связь обструктивной формы ГКМП с суточным натрийурезом ($r=-0,4$, $p=0,01$). В таблице 3 представлены точки разделения для определения риска усугубления обструкции при различных пороговых

значениях Na^+ в суточной моче. Обструкция увеличивалась по мере снижения уровня суточного натрийуреза: при 120 ммоль/сут. в 4,3 раза (95% ДИ: 1,01-18,6, $p=0,048$), в 4,6 раза (95% ДИ: 1,2-18,1, $p=0,03$) при 110 ммоль/сут. и в 4,0 раза (95% ДИ: 1,1-11,7, $p=0,04$) при значениях Na^+ 100 ммоль/сут. ОР развития обструкции при уменьшении уровня суточного Na^+ в моче составил 2,7 (95% ДИ: 1,0-7,2; $p=0,04$) при 110 ммоль/сут. и 2,4 (95% ДИ: 1,0-5,8; $p=0,048$) при 100 ммоль/сут. Более высокие (≥ 130 ммоль/сут.) пороговые значения суточного Na^+ в моче не оказывали существенного влияния на риск развития обструкции. Возможно, повышенное потребление соли с соответствующим повышением уровня натрийуреза может сопровождать

даться увеличением УО ЛЖ, что способствует уменьшению обструкции ВТЛЖ.

Обсуждение

В исследовании INTERSALT (Intersalt Cooperative Research Group) было показано, что уровень потребления Na^+ в мире колеблется от очень низкого — 0,2 ммоль/сут., наблюдаемого в Южной Америке, до высокого — 242,1 ммоль/сут. в Китае [5]. По данным литературы, среднее потребление Na^+ в мире составило 170 ммоль/сут. [5]. Выборочный анализ рациона питания населения РФ, проведенный Росстатом в 2018г, показал потребление соли россиянами >14 лет на уровне 205,2 ммоль/сут. [6]. В настоящем исследовании среди больных ГКМП уровень потребления Na^+ в среднем составил $127,0 \pm 77,2$ ммоль/сут., что уступает средним показателям по России и по миру в целом.

Как показатель суточного натрийуреза соотносится с уровнем потребления соли в граммах и какое его значение является оптимальным?

По данным исследования DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) низкому уровню потребления соли соответствует 50,0 ммоль/сут. Na^+ (2,9 г/сут. NaCl), рекомендованному уровню — 100 ммоль/сут. Na^+ (5,8 г/сут. NaCl), высокому уровню — 150,0 ммоль/сут. Na^+ (8,7 г/сут. NaCl). Таким образом, уровень потребления соли для лиц >18 лет, в целом, не должен превышать 100 ммоль/сут. Na^+ [7]. В современном экспертном сообществе нет единого мнения о безопасной (рекомендуемой) суточной дозе NaCl. Количество потребляемого NaCl (по уровню суточного натрийуреза) для взрослых людей в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения не должно превышать 85 ммоль/сут., что соответствует <5 г/сут. [8]. Однако при ХСН I ФК по NYHA не следует употреблять соленую пищу (Na^+ до 3 г/сут., что соответствует 7,5 г NaCl/сут.), при II ФК по NYHA — не подсаливать пищу (Na^+ 1,5-2 г, что соответствует 4-5 г NaCl/сут.), III-IV ФК по NYHA — использовать продукты со сниженным содержанием соли и готовить без соли (Na^+ — 1 г, что соответствует <3 г NaCl/сут.) [9].

Известно, что высокое потребление NaCl является неоспоримым фактором повышения сердечно-сосудистого риска. Однако отмечено, что и слишком низкое потребление NaCl может оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая частоту инсультов, инфарктов миокарда и количество госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности [10]. Для больных ГКМП жесткое ограничение соли может сказаться на качестве жизни. Теоретически

представляется, что низкое потребление соли у таких пациентов может приводить к появлению обмороков и их эквивалентов, что объясняется низким УО ЛЖ на фоне гиповолемии. Данная теоретическая предпосылка подтверждена в настоящем исследовании, где значение индексированного УО было низким: $25,4 \pm 5,3$ мл/м². При значении суточного натрийуреза <65 ммоль/сут. обмороки были чаще (33 vs 6%, $p=0,04$). В рекомендациях по синкопальным состояниям после исключения очевидных причин обмороков, при доброкачественном характере течения, в качестве первого терапевтического шага рекомендовано повышение уровня потребления поваренной соли и жидкости (Пб) [11]. В случае пациентов с ГКМП, с учетом особенностей патофизиологии, при выявлении низкого уровня Na^+ в суточной моче таким пациентам допустимо рекомендовать увеличить количество потребляемой соли.

Важным гемодинамическим фактором при ГКМП является внутрижелудочковая обструкция. Данный феномен носит динамический характер и меняется в зависимости от степени объемной нагрузки на ЛЖ, физического и эмоционального напряжения, внутрибрюшного давления и т.д. [12]. Настоящее исследование продемонстрировало, что более низкие значения суточного натрийуреза, возможно, не удовлетворяют способности ЛЖ увеличивать свой объем за счет задержки жидкости, и тем самым, уменьшать обструкцию. В то же время выявлено значение суточного натрийуреза от 130 ммоль/сут., при котором шансы развития обструкции достоверно снижаются.

Заключение

Проведенное исследование уровня потребления NaCl у пациентов с ГКМП впервые продемонстрировало его важную роль в формировании клинико-гемодинамического статуса больных. Недостаточное потребление NaCl у больных ГКМП может сопровождаться уменьшением УО ЛЖ, увеличением частоты внутрижелудочковой обструкции и более частыми синкопальными состояниями. Оптимальный уровень суточного натрийуреза для снижения риска обструкции составляет ≥ 130 ммоль/сут., что соответствует уровню суточного потребления NaCl 7,5 г/сут. Для снижения риска обмороков вне зависимости от наличия обструкции оптимальный уровень суточного натрийуреза — от 65 ммоль/сут. (3,8 г/сут. NaCl).

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

Литература/References

1. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-57. doi:10.1161/CIR.0000000000000938.
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
3. Poteshkina NG, Demkina AE, Krylova NS, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and its pharmaceutical correction with antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Heart Failure J*. 2016;17(1):41-6. (In Russ.) Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее медикаментозная коррекция блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Журнал сердечная недостаточность*. 2016;17(1):41-6. doi:10.18087/rhfj.2016.1.2180.
4. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
5. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *The Am J Clin Nutr*. 1997;65(2):626S-642S. doi:10.1093/ajcn/65.2.626s.
6. Federal State Statistics Service. Selective observation of the diet of the population. Results. Federal State Statistics Service. 2018. (13.11.2020). (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения. Итоги / Федеральная служба государственной статистики. 2018. https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (13.11.2020).
7. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
8. World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. WHO; Geneva, Switzerland: 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf. (20.12.2020)
9. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
10. Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Reduction of sodium intake and problems in the prevention of cardiovascular diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(4):44-51. (In Russ.) Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Снижение потребления натрия и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):44-51. doi:10.17116/profmed201821444.
11. Golovina GA, Duplyakov DV. Key points of the 2017 acc/AHA/hrs guideline for the evaluation and management of patients with syncope. *Kardiologiya*. 2018;58(8):89-100. (In Russ.) Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ключевые моменты рекомендаций АСС/АНА/НРС 2017 по диагностике и лечению обмороков. *Кардиология*. 2018;58(8):89-100. doi:10.18087/cardio.2018.8.10151.
12. Velieva LM, Dzhordzhykiya RK. Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: historical aspects and modern methods of treatment (review). *Bull Contemp Clin Med*. 2020;13(2):55-62. (In Russ.) Велиева Л.М., Джорджия Р.К. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: исторические аспекты и современные методы лечения (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(2):55-62. doi:10.20969/VSKM.2020.13(2).55-62.

Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае)

Невзорова В. А.¹, Бродская Т. А.¹, Шахгельдян К. И.^{2,3}, Гельцер Б. И.², Костерин В. В.³, Присеко Л. Г.¹

¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики. Владивосток; ²ФАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. Владивосток; ³ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий. Владивосток, Россия

Цель. Разработка и сравнительная оценка точности моделей прогнозирования риска смерти в течение 5 лет по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в Приморском крае.

Материал и методы. В исследование включено 2131 человек (1257 женщин и 874 мужчины) в возрасте 23-67 лет с медианой 47 лет, 95% доверительный интервал [46; 48]. Протокол исследования включал: измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), окружности талии, бедер и их соотношение (СТБ). Биохимические показатели крови: общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеины AI и B, липопротеин(a), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proNBP), D-димер, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), глюкоза, креатинин, мочевая кислота. Конечной точкой исследования был факт смерти от всех причин в течение 5 лет проспективного наблюдения (2013-2018гг). Группу умерших за этот период составили 42 (2%) человека, продолживших исследование — 2089 (98%). Для обработки и анализа данных применяли тесты χ^2 , Фишера и Манна-Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ЛР). Для построения прогностических моделей использовали методы машинного обучения (МО): многофакторную ЛР, вейбул-регрессию и стохастический градиентный бустинг.

Результаты. Разработанные на основе методов МО прогностические модели с использованием в их структуре показателей возраста, пола, факта курения, систолического АД (САД) и уровня общего ХС имели более высокие метрики качества, чем шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Включение в состав предикторов показателей СРБ, глюкозы, NT-proNBP и ЧСС повышало точ-

ность всех моделей с максимальным подъемом метрик качества в модели многофакторной ЛР. Тестирование предиктивного потенциала других факторов (СТБ, показатели липидного спектра, фибриноген, D-димер и др.) не улучшало качество прогнозирования. Анализ степени влияния отдельных предикторов на показатель смертности указывал на превалирующий вклад 5 факторов: возраста, уровней общего ХС, NT-proNBP, СРБ и глюкозы. Менее заметное влияние ассоциировалось с уровнем ЧСС, САД и курения, а вклад гендерной принадлежности был минимальным.

Заключение. Применение современных методов МО повышает надежность прогностических моделей и обеспечивает более высокую эффективность риск-стратификации обследованных, особенно среди лиц с низким и умеренным риском смерти от болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: методы машинного обучения, прогнозирование, факторы риска, смертность, ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 19-29-01077 и 18-29-03131.

Поступила 13/05-2021

Рецензия получена 30/06-2021

Принята к публикации 28/07-2021



Для цитирования: Невзорова В. А., Бродская Т. А., Шахгельдян К. И., Гельцер Б. И., Костерин В. В., Присеко Л. Г. Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2908. doi:10.15829/1728-8800-2022-2908

Machine learning for predicting 5-year mortality risks: data from the ESSE-RF study in Primorsky Krai

Nevzorova V. A.¹, Brodskaya T. A.¹, Shakhgelyan K. I.^{2,3}, Geltser B. I.², Kosterin V. V.³, Priseko L. G.¹

¹Pacific State Medical University, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics. Vladivostok; ²Far Eastern Federal University, School of Biomedicine. Vladivostok; ³Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies. Vladivostok, Russia

Aim. To develop and perform comparative assessment of the accuracy of models for predicting 5-year mortality risks according to

the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study in Primorsky Krai.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: brodskaya@mail.ru

Тел.: +7 (914) 651-71-00

[Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Бродская Т. А.* — д.м.н., доцент, профессор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Шахгельдян К. И. — д.т.н., зав. лабораторией "Анализ больших данных в здравоохранении и биомедицины" Школы биомедицины, директор института информационных технологий, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Костерин В. В. — стажёр-исследователь Лаборатория цифрового моделирования и анализа данных физики и биомедицины, ORCID: 0000-0003-3747-7438, Присеко Л. Г. — клинический ординатор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-3946-2064].

Material and methods. The study included 2131 people (1257 women and 874 men) aged 23–67 years with a median of 47 years (95% confidence interval [46; 48]). The study protocol included measurement of blood pressure (BP), heart rate (HR), waist circumference, hip circumference, and waist-to-hip ratio (WHR). The following blood biochemical parameters: total cholesterol (TC), low and high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoproteins AI and B, lipoprotein(a), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), glucose, creatinine, uric acid. The study endpoint was 5-year all-cause death (2013–2018). The group of deceased patients during this period consisted of 42 (2%) people, while those continued the study — 2089 (98%). The χ^2 , Fisher and Mann-Whitney tests, univariate logistic regression (LR) were used for data processing and analysis. To build predictive models, we used following machine learning (ML) methods: multivariate LR, Weibull regression, and stochastic gradient boosting.

Results. The prognostic models developed on the ML basis, using parameters of age, sex, smoking, systolic blood pressure (SBP) and TC level in their structure, had higher quality metrics than Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) system. The inclusion of CRP, glucose, NT-proBNP, and heart rate into the predictors increased the accuracy of all models with the maximum rise in quality metrics in the multivariate LR model. Predictive potential of other factors (WHR, lipid profile, fibrinogen, D-dimer, etc.) was low and did not improve the prediction quality. An analysis of the influence degree of individual predictors on the mortality rate indicated the prevailing contribution of five factors as follows: age, levels of TC, NT-proBNP, CRP, and glucose.

A less noticeable effect was associated with the level of HR, SBP and smoking, while the contribution of sex was minimal.

Conclusion. The use of modern ML methods increases the accuracy of predictive models and provides a higher efficiency of risk stratification, especially among individuals with a low and moderate death risk from cardiovascular diseases.

Keywords: machine learning methods, prediction, risk factors, mortality, ESSE-RF.

Relationships and Activities. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research grants 19-29-01077 and 18-29-03131.

Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Brodskaya T.A.* ORCID: 0000-0002-9836-6339, Shakhgeldyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kosterin V.V. ORCID: 0000-0003-3747-7438, Priseko L.G. ORCID: 0000-0002-3946-2064.

*Corresponding author: brodskaya@mail.ru

Received: 13/05-2021

Revision Received: 30/06-2021

Accepted: 28/07-2021

For citation: Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Shakhgeldyan K.I., Geltser B.I., Kosterin V.V., Priseko L.G. Machine learning for predicting 5-year mortality risks: data from the ESSE-RF study in Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2908. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2908

АГ — артериальная гипертензия, апо — аполипротеин, БСК — болезни системы кровообращения, ВР — вейбулл-регрессия, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИК — индекс курения, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ЛР — логистическая регрессия, Ме — медиана, МК — мочевая кислота, МЛР — многофакторная ЛР, МО — машинное обучение, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СГБ — стохастический градиентный бустинг, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, СТБ — соотношение ОТ/ОБ, ТГ — триглицериды, у.е. — условные единицы, Фг — фибриноген, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, АСС — точность анализа, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки риска смерти), Sen — чувствительность, Spec — специфичность.

Введение

Структура смертности населения с сохранением лидерства болезней системы кровообращения (БСК) остается неизменной в большинстве стран современного мира даже в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) [1]. Доказано, что увеличение продолжительности социально и экономически активного возраста возможно только на основе широкого внедрения в систему здравоохранения профилактических стратегий популяционного и высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), реализация которых позволит добиться снижения смертности от БСК [2, 3]. Для формирования эффективной популяционной стратегии разработаны и продолжают совершенствоваться прогнозные шкалы оценки вероятности сердечно-сосудистых событий, основанные на проведении крупномасштабных исследований, примером которых являются Framingham Risk Score, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и др. [2, 4]. Вместе с тем, по мнению экспертного сообщества, традиционные шкалы не всегда точны в отношении

прогноза в одной из самых сложных для профилактических мероприятий категории лиц с умеренным или низким риском смерти от БСК. В связи с этим в последние годы осуществляется поиск новых подходов, позволяющих персонифицировать риски неблагоприятных событий за счет модификации классических прогностических шкал. Так, на основе Framingham Heart Study была создана шкала ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment), учитывающая национальные особенности вклада отдельных факторов ССР в развитие БСК [5]. Иным примером расширения возможностей используемых шкал является введение поправочных коэффициентов для оценки традиционных факторов риска и их совокупного влияния на вероятность развития индексных сердечно-сосудистых событий [3]. Однако ни один из таких подходов до настоящего времени не привел к принципиальным изменениям, позволяющим индивидуализировать ССР [4]. В качестве базовой модели верификации степени 10-летнего суммарного ССР экспертами признается европейская система

SCORE, разработанная с использованием данных российских исследований [2, 3]. Вместе с тем, прогностическая точность этой системы составляет около 65%, что требует ее совершенствования, в т.ч. на основе проспективных исследований в российской популяции [6]. Примером такого подхода служит исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с проспективным этапом наблюдения, продолжающимся уже в течение 8 лет в 12 регионах РФ, включая Приморский край. В рутинной практике обработка медицинских данных для оценки популяционного риска осуществляется с помощью методов математической статистики. Вместе с тем, в последние годы в превентивной и клинической кардиологии для интеллектуального анализа больших данных все шире используются современные технологии машинного обучения (МО), с помощью которых разрабатываются модели, обеспечивающие более высокую точность предсказания сердечно-сосудистых событий [7-9].

Цель исследования состояла в разработке и сравнительном анализе точности моделей прогнозирования риска смерти в течение 5 лет по результатам исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае.

Материал и методы

Исследование выполнено на основе данных многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного на территории Приморского края (2013-2015гг). Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был представлен ранее [10]. Путем систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки по методу Киша были отобраны и обследованы 2131 человек (1257 женщин и 874 мужчины), жителей Приморского края, включая городское (n=1655) и сельское (n=462) население, в возрасте 23-67 лет с медианой (Ме) 47 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ): 46-48.

Критериями не включения были: острые и хронические заболевания в фазе обострения, ожирение, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ). Дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол включал 61 характеристику, полученную по результатам антропометрических, общеклинических, лабораторных и инструментальных обследований. Выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет соотношения ОТ/ОБ (СТБ) и индекса массы тела (ИМТ). В исследование включена информация о гендерной принадлежности, статусе курения, наличии АГ, семейном анамнезе. Использовался стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, который включает 12 модулей. Всем пациентам проводилось взятие венозной крови натощак и измерение артериального давления. Биохимические исследования выполнены на анализаторе AbbotArchitect c8000

(США) с использованием диагностических наборов этой же фирмы. Определяли уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов (апо) В и А, липопротеина(а) (Лп(а)), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proNBP), глюкозы, инсулина, мочевой кислоты (МК), фибриногена (Фг), D-димера, С-реактивного белка (СРБ), креатинина. Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле: $ИА = (\text{общий ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП}$. В группу активных курильщиков включали лиц, которые ежедневно выкуривают хотя бы одну сигарету. К бросившим курить относились лица, курившие в прошлом и не употребляющие табачные изделия на протяжении ≥ 6 мес. Индекс курения (ИК) в пачка-лет рассчитывали по формуле: количество выкуренных сигарет/сут., умноженное на общий стаж курения (в годах), деленное на 20. Согласно дизайну исследования ЭССЕ-РФ, в отличие от шкалы SCORE, конечной точкой явился факт смерти от всех причин в течение 5 лет проспективного наблюдения (2013-2020гг). Анализ смертности среди обследованных проводился по данным Единой информационной системы здравоохранения Приморского края. Группу умерших за этот период составили 42 (2%) человека, из которых мужчин было 23, женщин — 19, а группу продолжающих исследование — 2089 (98%) человек (851 мужчин и 1238 женщин).

Входные признаки (потенциальные предикторы) были представлены в форме непрерывных или категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа: Ме и 95% ДИ, тесты хи-квадрат (χ^2), Фишера, Манна-Уитни, корреляционный анализ (по Пирсону и Спирмену), однофакторную логистическую регрессию (ЛР). Методы МО были представлены многофакторной ЛР (МЛР), вейбулл-регрессией (ВР), стохастическим градиентным бустингом (СГБ). Статистическая достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значениями $p < 0,05$. Разработка МЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для исключения проблем мультиколлинеарности. Качество моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen), специфичность (Spec) и точность (ACC). Модели были разработаны на обучающей выборке (3/4 пациентов) и верифицированы на тестовой (1/4). Процедура кросс-валидации выполнялась с усреднением метрик качества не < 100 раз по случайно выбранным данным.

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения исследуемых параметров. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — χ^2 и точный тест Фишера с расчетом отношения шансов (ОШ). На 2-ом этапе по нормализованным признакам с помощью однофакторной ЛР относительно конечной точки исследования определяли весовые коэффициенты потенциальных предикторов. На 3-ем этапе были разработаны прогностические модели на основе МЛР, ВР и СГБ. При увеличении метрик качества моделей считали, что включенный в их структуру фактор может рассматриваться в качестве предиктора риска общей 5-летней смерти. На 4-ом этапе определяли относительный вклад

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-демографических
и функционально-метаболических показателей в группах сравнения (Me, 95% ДИ)

Показатели	Первая группа n=2089	Вторая группа n=42	ОШ, 95% ДИ	p
Мужской пол, абс. (%)	851 (40,7%)	23 (54,8%)	1,76 (0,95-3,29)	0,091
Возраст, лет	47 [46; 48]	56,5 [53; 61]	—	<0,0001
Бросившие курить, n (%)	496 (23,7%)	8 (19%)	1,17 (0,46-2,7)	0,92
Курящие, n (%)	448 (21,4%)	18 (42,9%)	2,87 (1,44-5,77)	0,003
ИК, пачка-лет	0 [0; 0] 5,9 [5,5; 6,3]	5 [0; 10] 8,4 [5,7; 11,2]	—	0,02
ОТ, см	89 [88; 89]	95 [91; 99]	—	0,0015
ОБ, см	103 [102; 103]	104 [102; 110]	—	0,083
СТБ, у.е.	0,86 [0,85; 0,86]	0,91 [0,89; 0,94]	—	0,0005
ИМТ, кг/м ²	27 [26,7; 27,3]	28,3 [26,5; 30,9]	—	0,02
САД, мм рт.ст.	131,5 [131; 132,5]	140 [135; 144]	—	0,007
ДАД, мм рт.ст.	79,5 [78,5; 80]	81,75 [72,5; 85,5]	—	0,71
ЧСС, уд./мин	74 [74; 75]	79 [74; 82]	—	0,039
Общий ХС, ммоль/л	5,53 [5,47; 5,60]	5,45 [4,68; 6,30]	—	0,85
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 [3,45; 3,55]	3,68 [2,91; 4,07]	—	0,86
ХС ЛВП, ммоль/л	1,39 [1,37; 1,41]	1,31 [1,19; 1,43]	—	0,065
Лп(а), ммоль/л	12,7 [11,2; 14,2]	13,6 [8,1; 18,4]	—	0,44
апо АІ, г/л	1,83 [1,81; 1,85]	1,81 [1,72; 1,87]	—	0,43
апоВ, г/л	0,82 [0,81; 0,83]	0,85 [0,75; 0,95]	—	0,57
ІА, у.е.	2,9 [2,84; 2,96]	3,03 [2,66; 4,00]	—	0,26
ТГ, ммоль/л	1,14 [1,1; 1,18]	1,05 [0,9; 1,55]	—	0,65
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [5,11; 5,18]	5,47 [5,09; 5,99]	—	0,016
Креатинин, мкмоль/л	67,7 [67,1; 68,3]	68,15 [62,2; 72,8]	—	0,77
Клиренс креатинина, мкмоль/л	117,4 [116; 118,8]	115,2 [106; 124,3]	—	0,62
МК, ммоль/л	320 [310; 330]	325 [290; 380]	—	0,136
D-димер, нг/мл	153 [151; 155]	167,5 [146; 200]	—	0,079
СРБ, мг/л	1,3 [1,23; 1,4]	2,22 [1,41; 3,54]	—	0,0046
Фг, г/л	3,74 [3,69; 3,83]	4,56 [3,69; 4,96]	—	0,048
NT-proBNP, пг/мл	13,8 [13,1; 14,5]	19,1 [14,3; 30,9]	—	0,0028

Примечание: ОШ рассчитывался только для факторов в категориальной форме. Первая группа — продолжающие исследование, вторая группа — умершие от всех причин (пояснения в тексте). апо — аполипопротеин, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ІА — индекс атерогенности, ІК — индекс курения, ІМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), МК — мочевая кислота, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СТБ — соотношение ОТ/ОБ, ТГ — триглицериды, у.е. — условные единицы, Фг — фибриноген, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

предикторов на реализацию конечной точки по данным СГБ-анализа лучшей прогностической модели. Обработка и анализ данных выполнялись на языке R в среде R-studio и на языке Python с помощью пакетов xgboost и tensorflow.

Результаты

На первом этапе исследования анализировали возможные различия клинико-демографических и функционально-метаболических показателей в группах сравнения (таблица 1).

Результаты сопоставления указывали на достоверные межгрупповые различия 12 факторов, к которым относили возраст обследованных, активный статус курения, ІК, систолическое артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений

(ЧСС), уровни глюкозы, СРБ, Фг, NT-proBNP, ОТ, СТБ, ІМТ. Наиболее высоким уровнем достоверности отличались признаки возраста, СТБ и ОТ. Расчет ОШ демонстрировал увеличение риска общей смерти на горизонте 5 лет в 2,9 раза при активном курении табака. При этом факт курения в прошлом и принадлежность к мужскому полу существенно не влияли на вероятность неблагоприятного исхода в анализируемый период. Таким образом, предварительный анализ данных позволил выделить факторы, которые можно рассматривать в качестве потенциальных реклассифицирующих критериев прогноза.

На следующем этапе исследования с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, уточняющие прогностический потенциал

Таблица 2

Оценка весовых коэффициентов
потенциальных предикторов риска
5-летней смертности

Показатели	Коэффициент	p
Мужской пол	0,57	0,071
Возраст	3,45	<0,0001
Бросившие курить	0,14	0,74
Курящие	1,06	0,0024
ИК, пачка-лет	1,58	0,068
ОТ	3,13	0,0067
ОБ	2,03	0,15
СТБ	3,51	0,0059
ИМТ	2,61	0,101
САД	3	0,004
ДАД	0,70	0,501
ЧСС	2,56	0,0454
Общий ХС	-0,52	0,669
Лп(а)	-1,42	0,162
ХС ЛНП	-0,53	0,658
ХС ЛВП	-2,23	0,067702
ТГ	1,33	0,483
апо АІ	-0,8449	0,529
апоВ	0,7648	0,617
ІА	1,8073	0,159
Глюкоза	4,2	0,000003
Креатинин	2,9	0,133
МК	1,67	0,0817
D-димер	2,10	0,252
СРБ	4,56	0,000226
Фг	1,95	0,0475
NT-proBNP	3,813	0,0426

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ІА — индекс атерогенности, ІК — индекс курения, ІМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), МК — мочевая кислота, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, СТБ — соотношение ОТ/ОБ, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, Фг — фибриноген, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

анализируемых факторов. Данный подход расширяет возможности для отбора предикторов за счет более детальной оценки их взаимосвязей с результирующей переменной (таблица 2). В результате исследования были выделены 10 факторов, весовые коэффициенты которых демонстрировали статистически значимый уровень влияния на конечную точку наблюдения. К ним относились возраст, факт курения, САД, уровни глюкозы, СРБ, Фг, NT-proBNP, ОТ, СТБ, ЧСС. Таким образом, на втором этапе отбора предикторов их количество сократилось на 2 показателя (ІК и ІМТ). Анализ абсолютных значений весовых коэффициентов показал, что доминирующее прямое влияние на вероятность

Таблица 3

Оценка точности авторских моделей
для прогнозирования риска
5-летней смертности

Прогностические модели и их предикторы	Sen	Spec	AUC	ACC
Предикторы SCORE				
SCORE (1)	0,691	0,702	0,736	0,702
МЛР (2)	0,72	0,716	0,757	0,716
ВР (3)	0,72	0,718	0,758	0,718
СГБ (4)	0,725	0,739	0,762	0,738
Предикторы SCORE + СРБ				
МЛР (5)	0,725	0,727	0,767	0,727
ВР (6)	0,725	0,73	0,768	0,73
СГБ (7)	0,703	0,703	0,777	0,703
Предикторы SCORE + СРБ + глюкоза				
МЛР (8)	0,745	0,7134	0,78	0,714
ВР (9)	0,725	0,748	0,781	0,748
СГБ (10)	0,715	0,73	0,759	0,73
Предикторы SCORE + СРБ + глюкоза + NT-proBNP				
МЛР (11)	0,735	0,731	0,786	0,731
ВР (12)	0,71	0,717	0,784	0,717
СГБ (13)	0,71	0,7	0,766	0,7
Предикторы SCORE + СРБ + глюкоза + NT-proBNP + ЧСС				
МЛР (14)	0,735	0,752	0,786	0,752
ВР (15)	0,735	0,73	0,784	0,73
СГБ (16)	0,71	0,717	0,767	0,717

Примечание: ВР — вейбулл-регрессия, МЛР — многофакторная ЛР, СГБ — стохастический градиентный бустинг, СРБ — С-реактивный белок, ЧСС — частота сердечных сокращений, ACC — точность анализа, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки риска смерти), Sen — чувствительность, Spec — специфичность.

смерти в течение 5 лет оказывали показатели, характеризующие в непрерывной форме содержание в крови СРБ (4,56) и глюкозы (4,2), а также возраст обследованных (4,16). Менее заметную, но достоверную связь с конечной точкой имели параметры NT-proBNP (3,8), СТБ (3,5), ОТ (3,1), САД (3), ЧСС (2,5), Фг (1,9). Влияние на риск смерти факта курения (1,1) было статистически значимым, но менее существенным по сравнению с другими факторами.

На следующем этапе исследования были разработаны и валидированы многофакторные модели оценки риска смерти в течение 5 лет на основе МЛР, ВР и СГБ. В качестве базовых предикторов в указанных моделях использовали 5 факторов шкалы SCORE (возраст, гендерная принадлежность, САД, курение и уровень общего ХС), которые пошагово дополнялись отдельными показателями обследованных из программы ЭССЕ-РФ (таблица 3). Метрики качества разработанных моделей на каждом этапе сопоставлялись с прогностической точностью “классической” шкалы

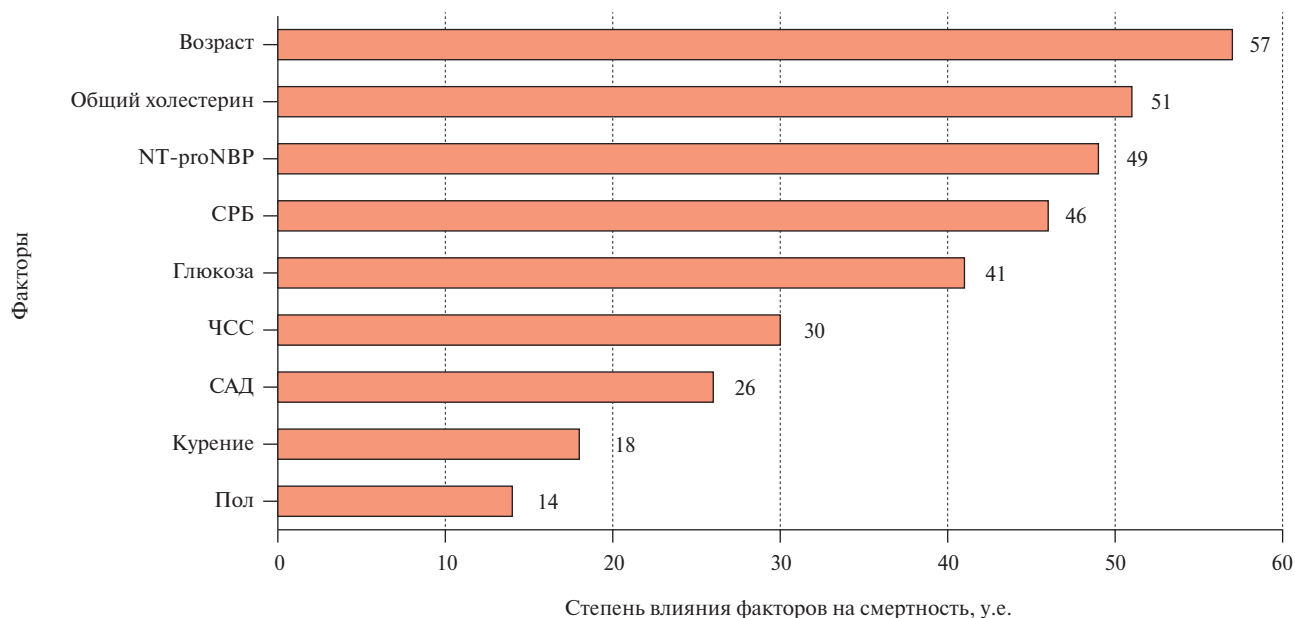


Рис. 1 Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки.

SCORE. Предварительный расчет риска смерти с использованием этого алгоритма показал, что среднее значение данного показателя в группе умерших составляло 6,2%, Ме — 3,7% с интерквартильным размахом [Q25; Q75]: [0,1; 8,3], а в группе живых аналогичные индикаторы были на уровне 2,1%, Ме — 0,7% [0,1; 2,5] ($p < 0,0001$). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности шкалы SCORE для оценки популяционного риска смерти на 5-летнем горизонте наблюдения. Вместе с тем, прогностическая система на основе стандартной модели SCORE демонстрировала недостаточную точность стратификации персонифицированных рисков смерти за счет более низкого показателя Sen — 0,69, характеризующего способность идентифицировать долю истинно положительных результатов. При этом авторские модели с использованием только предикторов SCORE отличались более высокими критериями качества. Так, модель (3) на основе ВР обладала лучшими метрикам AUC и Sen (0,76 и 0,745, соответственно), а модель СГБ (4) — более высоким уровнем Spec и точности (ACC) (0,734). Включение в состав предикторов SCORE СРБ повышало показатель ACC, что в большей степени относилось к модели ВР (6), метрика AUC которой составила 0,768. Расширение спектра предикторов за счет включения глюкозы, NT-proNBP и ЧСС демонстрировало наилучшую предсказательную способность у модели (14), разработанной методом МЛР. В этом случае параметр AUC достигал 0,786, ACC и Spec — 0,752, что по классификации С-статистики соответствует хорошей прогностической точности. Последующее пошаговое включение в структуру различных моделей других факторов (показателей СТБ, липидного спектра,

Фг, D-димера и др.) демонстрировало либо отсутствие существенной динамики со стороны индикаторов прогностической точности, либо снижение их уровня.

На четвертом этапе исследования методом СГБ определяли вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки исследования (рисунок 1). Анализ проводили по данным модели МЛР (14), обладающей лучшими прогностическими характеристиками. Было установлено, что доминирующее воздействие на результирующую переменную оказывают 5 факторов: возраст обследованных (57 у.е.), уровни общего ХС (51 у.е.), NT-proNBP (49 у.е.), СРБ (46 у.е.) и глюкозы (41 у.е.). Менее заметное влияние на риск смерти в течение 5 лет оказывали показатели ЧСС (30 у.е.), САД (26 у.е.) и факт курения (18 у.е.), а вклад гендерной принадлежности был минимальным (14 у.е.).

Обсуждение

Прогностические исследования в клинической медицине относятся к одним из перспективных и быстро развивающихся направлений, представленных в Национальном проекте «Здравоохранение» 2018г на перспективный период до 2030г (разработан Минздравом России во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018г № 204). Их реализация трудоемка, базируется, как правило, на результатах анализа больших данных, полученных в крупных проспективных исследованиях, одним из наиболее значимых из которых является ЭССЕ-РФ, а также разработке прогностических алгоритмов и программного обеспечения для формирования персонализированных рекомендаций и управления

рисками. В последние годы для решения этих задач все чаще используются методы МО. В отличие от традиционных статистических методов, которые обеспечивают исследование взаимосвязей между ограниченным числом переменных, технологии МО предоставляют возможности для обработки больших и разнородных данных. Кроме того, алгоритмы МО основаны на меньшем количестве допущений и имеют более высокую прогностическую точность [7, 8, 11].

Вероятность развития БСК тесно ассоциирована с факторами ССР, использующимися в многочисленных инструментах прогнозирования, к которым относится шкала SCORE. Последняя была разработана для европейской популяции и широко применяется в РФ [2, 4]. По мнению ряда авторов, недостатками шкалы SCORE являются ограниченность входящих в ее структуру факторов ССР и валидация на популяции в возрастном диапазоне 45–70 лет, что сужает возможности для трансляции этой прогностической системы на более молодые когорты населения [2, 12]. В настоящем исследовании возраст обследованных из регионального сегмента программы ЭССЕ-РФ варьировал от 23 до 67 лет, а спектр факторов риска, включенных в авторские модели, был расширен за счет многоступенчатого алгоритма отбора предикторов с использованием методов математической статистики и расчета весовых коэффициентов. Применение данного подхода позволило уже на предварительном этапе оценить прогностический потенциал анализируемых показателей. Сопоставление эффективности моделей в стратификации риска смерти от всех причин, наиболее значимый вклад в которую несут сердечно-сосудистые события на 5-летнем горизонте наблюдения в сравнении с сердечно-сосудистой смертностью, оцененной с помощью шкалы SCORE, указывало на недостаточную прогностическую точность последней в этом же временном интервале (5 лет). С одной стороны, полученные различия можно объяснить разными конечными точками исследований — общей и сердечно-сосудистой смертью, различными интервалами наблюдения — 5 и 10 лет. С другой стороны, это может быть связано с различными математическими аппаратами, используемыми для анализа результатов и различным набором переменных, используемых для оценки персонализированного риска участников. Вместе с тем, даже при таких различиях в конечных точках и интервалах наблюдения модель SCORE демонстрировала хорошую эффективность в расчете популяционного риска: 6,2% в группе умерших и 2,1% в когорте продолжающих участие в исследовании.

В настоящем исследовании варианты повышения прогностической эффективности моделей апробировались путем пошагового включения в их

структуру новых факторов ССР. При этом максимальный уровень прогностической точности фиксировался на этапе комбинации предикторов SCORE с такими показателями, как СРБ, глюкоза, NT-proNBP и ЧСС. Последовательное включение в модели других факторов, характеризующих функционально-метаболический статус обследованных (показатели липидного спектра, Фг, D-димер, СТБ и др.), существенно не влияло (модели МЛР) или снижало (модели ВР и СГБ) уровень индикаторов качества. Ограничение точности моделей в этих случаях может объясняться проявлениями мультиколлинеарности, влияние которой на качество прогноза возрастает по мере увеличения количества анализируемых факторов [13]. В некоторых исследованиях показано, что попытка модернизации шкалы SCORE за счет включения в структуру этого алгоритма показателя ХС ЛВП не только не улучшало, но даже ухудшало стратификацию пациентов по степени риска [14]. Прогностическое значение повышенного уровня СРБ в оценке риска неблагоприятных исходов определяется доказанной взаимосвязью системного воспаления с заболеваниями атеросклеротического генеза, в т.ч. с фатальными аритмиями, инфарктом миокарда, мозговым инсультом и другими БСК, занимающими ведущее место в структуре смертности населения [15]. В этой работе уровень СРБ среди умерших был в 1,7 выше, чем в когорте живых, что подтверждает прогностическую роль данного фактора как индикатора смертности. Большинство эпидемиологических исследований свидетельствуют о прямой положительной взаимосвязи между высоким риском смерти и уровнем глюкозы в сыворотке крови [2, 3]. Высокий предиктивный потенциал этого показателя, установленный в настоящей работе, подтверждает его прогностическое значение для оценки вероятности фатальных событий. В ранее опубликованных работах, в т.ч. по данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, была установлена достоверная взаимосвязь между содержанием NT-proNBP и частотой развития фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, АГ, гипертрофии левого желудочка [16]. Показано, что данный показатель является предиктором неблагоприятного прогноза ишемической болезни сердца [16]. В настоящем исследовании уровень NT-proNBP в группе умерших был на 38% выше, чем в когорте продолжающих участие в исследовании, что также подтверждает его высокий предиктивный потенциал в отношении риска смерти в течение 5 лет. Предсказательная ценность ЧСС в отношении смертности на разных горизонтах наблюдения доказана во многих исследованиях [17]. В нашей работе предиктивный потенциал ЧСС был менее заметным, чем NT-proNBP, СРБ и глюкозы и был сопоставим с САД.

Ограничения исследования могут быть связаны с недостаточным количеством анализируемых факторов и необходимостью расширения спектра используемых методов МО, включая искусственные нейронные сети.

Заключение

В настоящей работе по данным регионального сегмента исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае был апробирован многоступенчатый алгоритм отбора предикторов и разработаны многофакторные прогностические модели риска общей смерти на горизонте 5 лет. Модели МЛР, ВР и СГБ с использованием в их структуре показателей возраста, гендерной принадлежности, факта курения, уровней САД и общего ХС имели более высокие метрики качества, чем примененная в сравнительном аспекте в нетрадиционном временном интервале классическая шкала SCORE. Включение в состав предикторов таких показателей, как СРБ, глюкоза, NT-proNBP и ЧСС, существенно повышало точность модели МЛР. Тестирование предиктивного потенциала других факторов (СТБ, показателей

липидного обмена, уровней Фг, D-димера и др.) не улучшало качество прогнозирования. Анализ степени влияния отдельных факторов риска, включенных в исследование ЭССЕ-РФ, на показатель смерти от всех причин указывал на преобладающий вклад 5 факторов: возраста, уровней общего ХС, NT-proNBP, СРБ и глюкозы. Менее заметное влияние ассоциировалось с уровнем ЧСС, САД и курением, а вклад гендерной принадлежности был минимальным. Таким образом, применение современных методов МО повышает надежность прогностических моделей, использование которых в проспективных исследованиях обеспечивает более высокую эффективность риск-стратификации обследованных и позволяет оценить вклад отдельных предикторов в реализацию выбранной конечной точки, что особенно актуально для оценки персонализированного риска неблагоприятных событий, в т.ч. у лиц более молодого возраста.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 19-29-01077 и 18-29-03131.

Литература/References

1. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>. (Last update: 10 June 2020).
2. Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):1376-414. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.009.
4. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, Bogdanov DYU. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):93-9. (In Russ.) Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.
5. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal R. Blumenthal screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(3):381-90. doi:10.20996/1819-6446-2010-6-3-381-390.
6. Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. Terapevticheskiy Arkhiv. 2021;93(1):4-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021;93(1):4-6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543.
7. Gusev AV, Gavrilov DV, Korsakov IN, et al. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. Physician and information technology. 2019;3:41-7. (In Russ.) Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Корсаков И.Н. и др. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. Врач и информационные технологии. 2019;3:41-7.
8. Shakhgeldyan C, Geltser B, Kriger A, et al. Feature Selection Strategy for Intrahospital Mortality Prediction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery on an Unbalanced Sample. Proceeding of 4th International Conference on Computer Science and Application Engineering. CSAE. 2020;108:1-7. doi:10.1145/3424978.3425090.
9. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, Rublev VYu. Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3999. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3999. doi:10.15829/1560-4071-2020-3999.
10. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
11. Plekhova NG, Nevzorova VA, Rodionova LV, et al. Scale of Binary Variables for Predicting Cardiovascular Risk Scale for Predicting

- Cardiovascular Risk, 2018. 3rd Russian-Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC). 2018:1-4. doi:10.1109/RPC.2018.8482216.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;1;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
 13. Geltser BI, Shahgeldyan KJ, Rublev VY, et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya*. 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2020;60(10):38-46. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1170.
 14. Belyalov FI. Application of prediction scores in clinical medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):23-7. (In Russ.) Белялов Ф. И. Использование шкал прогноза в клинической медицине. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):23-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-23-27.
 15. Zhukova VA, Shalnova SA, Metelskaya VA. C-reactive protein: modern state of the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(1):90-5. (In Russ.) Жукова В. А., Шальнова С. А., Метельская В. А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):90-5.
 16. Shalnova SA, Imaeva AE, Deev AD, et al. Elevated Level of the Natriuretic Peptide Among Adult Population in Regions Participating in the ESSE-RF Study and its Association with Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Kardiologiya*. 2017;57(12):43-52. (In Russ.) Шальнова С. А., Имаева А. Э., Деев А. Д. и др. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов — участников ЭССЕ-РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. *Кардиология*. 2017;57(12):43-52. doi:10.18087/cardio.2017.12.10065.
 17. Chen X, Barywani SB, Hansson P, et al. Impact of changes in heart rate with age on all-cause death and cardiovascular events in 50-year-old men from the general population. *Open Heart*. 2019;6:e000856. doi:10.1136/openhrt-2018-000856.

Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа

Плехова Н. Г., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Елисеева В. С.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России.
Владивосток, Россия

Цель. Определение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (Single nucleotide polymorphism, SNP) -1562C>T (rs3918242) в гене металлопротеиназы 9 (ММП-9) с наличием артериальной гипертензии (АГ) у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Приморского края и Сахалинской области.

Материал и методы. Проведен анализ основных и дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (35 параметров) у 377 человек при выполнении регионального этапа исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), 2014-2019 гг, из них 240 человек европейской (славянской) и 137 человек южно-азиатской (корейской, мигранты 2-3-го поколений) этнической принадлежности. Идентификацию точечных замен в гене ММП-9 с.-1562C>T (rs3918242) осуществляли методом Real-Time PCR по технологии TaqMan.

Результаты. По сравнению с корейцами у славян обнаружено более высокое значение артериального давления ($p=0,002$). Не выявлено статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$) при определении сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Статистически значимые различия ($p=0,003$) определены между показателями сердечно-сосудистого риска для здоровых корейцев и пациентов с АГ. Показано, что среди больных АГ скорость пульсовой волны превышала рекомендованные значения у 22,2% европейцев и у 46,6% лиц корейской этнической принадлежности ($p=0,003$). Количество обследуемых больных АГ европейцев и минорного аллеля Т в полиморфном локусе rs3918242 гена ММП-9 превышало в 2,6 раза число условно-здоровых лиц — отношение шансов (ОШ)=4,7 с 95% доверительным интервалом: 1,1-7,8 ($p=0,03$). При

изучении частоты распределения аллеля Т указанного гена у корейцев Сахалинской области ассоциации SNP с наличием АГ не обнаружено — ОШ=0,81 с 95% доверительным интервалом: 0,12-5,54 ($p=0,83$). Причем в популяции южно-азиатов преобладали гетерозиготные носители Т аллеля, что значительно ($p=0,002$) отличалось от европейцев, у которых, в основном, выявлялся гомозиготный СС генотип.

Заключение. Однонуклеотидные вариации в гене ММП-9 с.-1562Т обнаруживались преимущественно у больных АГ европейской популяции населения Дальнего востока, тогда как у корейцев значимой связи между носительством минорного аллеля Т в этом гене и наличием заболевания не установлено.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, европейская и южно-азиатская популяция, матриксная металлопротеиназа 9, однонуклеотидные замены.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/04-2021

Рецензия получена 30/04-2021

Принята к публикации 20/07-2021



Для цитирования: Плехова Н. Г., Бродская Т. А., Невзорова В. А., Репина Н. И., Елисеева В. С. Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2874. doi:10.15829/1728-8800-2022-2874

Single nucleotide substitutions in the matrix metalloproteinase 9 gene in hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District

Plekova N. G., Brodskaya T. A., Nevzorova V. A., Repina N. I., Eliseeva V. S.
Pacific State Medical University. Vladivostok, Russia

Aim. To determine the association of single nucleotide polymorphism (SNP) -1562C>T (rs3918242) in the matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) gene in hypertensive (HTN) in individuals of European and South Asian ethnicity of Primorsky Krai and Sakhalin Oblast.

Material and methods. The analysis of conventional and additional risk factors for cardiovascular diseases (35 parameters) in 377 people as a part of regional stage of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pl_nat@hotmail.com

Тел.: +7 (962) 339-63-91

[Плехова Н. Г.* — д.б.н., зав. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-8701-7213, Бродская Т. А. — д.м.н., доцент, профессор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Репина Н. И. — ассистент Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-7507-1415, Елисеева В. С. — к.м.н., н.с. ЦНИЛ, ORCID: 0000-0002-5530-4621].

(ESSE-RF) study (2014-2019), of whom 240 people of European (Slavic) and 137 people of South Asian (Korean, second- and third-generation immigrants) ethnicity. Substitutions in the MMP-9 gene -1562C>T (rs3918242) was identified by real-time polymerase chain reaction using TaqMan technology.

Results. Compared to Koreans, the Slavs have a higher blood pressure ($p=0,002$). There were no significant differences between ethnic groups ($p=0,07$) in cardiovascular risk levels using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Significant differences ($p=0,003$) were determined in cardiovascular risk levels for healthy Koreans and HTN patients. It was shown that among patients with HTN, the pulse wave velocity exceeded the recommended values in 22,2% of Europeans and in 46,6% of Koreans ($p=0,003$). The number of hypertensive Europeans and minor MMP-9 rs3918242 T allele exceeded 2,6 times the number of healthy persons (odds ratio, 4,7; 95% confidence interval: 1,1-7,8 ($p=0,03$)). MMP-9 rs3918242 T allele in Koreans of the Sakhalin Oblast was not associated with HTN (odds ratio, 0,81; 95% confidence interval: 0,12-5,54 ($p=0,83$)). Moreover, in South Asian population, heterozygous carriers of T allele prevailed, which significantly ($p=0,002$) differed from Europeans, who, in general, had a homozygous CC genotype.

Conclusion. In Far Eastern Federal District, SNPs in the MMP-9 C-1562T gene were found mainly in hypertensive patients of European ethnicity, while in Koreans, a significant relationship between the

carriage of minor T allele in this gene and the presence of HTN was not established.

Keywords: HTN, cardiovascular risk, European and South Asian populations, matrix metalloproteinase 9, single nucleotide substitutions.

Relationships and Activities: none.

Plekhnova N.G.* ORCID: 0000-0002-8701-7213, Brodskaya T.A. ORCID: 0000-0002-9836-6339, Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Repina N.I. ORCID: 0000-0002-7507-1415, Eliseeva V.S. ORCID: 0000-0002-5530-4621.

*Corresponding author: pl_nat@hotmail.com

Received: 13/04-2021

Revision Received: 30/04-2021

Accepted: 20/07-2021

For citation: Plekhova N.G., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Eliseeva V.S. Single nucleotide substitutions in the matrix metalloproteinase 9 gene in hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2874. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2874

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ММП — металлопротеиназа, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое АД, ПЦР — полимеразная цепная реакция, САД — систолическое АД, СГБА — скорость пульсовой волны в аорте, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, SNP — однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

В условиях сложившейся демографической ситуации без четкой привязанности различных этносов к местам привычного обитания индивидуализированная оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) приобретает особую актуальность. Экспертами европейских и американских сообществ в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) разработаны поправочные коэффициенты или дополнительные баллы к традиционно используемым шкалам оценки ССР у мигрантов 1-го поколения [1]. На настоящий момент проведены немногочисленные исследования, показывающие различие в распространенности традиционных факторов риска ССЗ, чаще всего артериальной гипертензии (АГ), в зависимости от этнической принадлежности у населения, проживающего на территории России [2]. Изучение генетической предрасположенности к ССЗ у лиц различной этнической принадлежности представляет определенный интерес для развития профилактической медицины и уточнения ССР.

АГ сопровождается ремоделированием артериальных сосудов и внеклеточного матрикса [3, 4]. Показано, что матриксные металлопротеиназы (ММП), в частности желатиназы ММП-2, ММП-9 и их тканевые ингибиторы относятся к основным регуляторам кардиоваскулярного внеклеточного матрикса [5, 6]. Фермент, цинк-зависимая эндопептидаза ММП-9, экспрессируется в широком

диапазоне различных типов сердечно-сосудистых клеток, включая кардиомиоциты, сердечные фибробласты, эндотелиальные клетки сосудов и другие [7]. В нормальных физиологических условиях экспрессия гена и показатели активности фермента ММП-9 низкие, тогда как при патологических состояниях, связанных с воспалением, этот фермент синтезируется в высоких количествах, и играет центральную роль в обмене компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген, протеогликаны и эластин [8, 9]. ММП-9 также участвует в активации трансформирующего фактора роста β — одного из ключевых факторов развития сердечного фиброза при ряде патологических состояний [10]. У пациентов с ССЗ повышение уровня ММП-9 инициируется множеством факторов, одним из которых являются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphisms) в активирующих промоторах. Так, минорный аллель 1562 C>T (rs3918242, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs3918242>), который находится рядом с промоторной областью гена ММП-9 связан с повышенным содержанием кодируемого им белка в сыворотке крови и с более высокой частотой ССЗ [11, 12]. Показано наличие связи SNP 1562 C>T (rs3918242) с изолированной систолической гипертензией, коронарным атеросклерозом, инфарктом миокарда (ИМ) и неблагоприятным исходом при сердечной недостаточности [13-15]. Обнаружена корреляция между наличием SNP в гене ММП-9

-1562 С/Т и эссенциальной гипертонией согласно аллельной модели Т против С — отношение шансов (ОШ)=1,36, 95% доверительный интервал (ДИ):1,17-1,59 ($p<0,0001$) [12]. Причем, в модели пошаговой регрессии с поправкой на известные или вероятные детерминанты наличие SNP 1562 С>Т (rs3918242) коррелирует с повышением систолического (САД) ($R(2)=0,25$, $p<0,0001$) и диастолического (ДАД) ($R(2)=0,16$, $p<0,0001$) артериального давления (АД). При этом, у больных АГ с наличием минорного аллеля Т отмечен повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий [11]. Тем не менее, несмотря на то, что активность гена *ММП-9*, обусловленная SNP в зоне промотора по локусу rs3918242 при АГ, в качестве предиктора ССЗ привлекает внимание многих исследователей, полученные результаты не всегда являются однозначными. Так, у населения Ирландии генотип СТ/ТТ выявлен у 28,1% носителей и связан с превышением в 2 раза риска развития ИМ — 17,9 vs 8,4%. У этих лиц носительство SNP в гене *ММП-9* (rs3918242) не было связано с наличием АГ [16]. В метаанализе 40 различных исследований по изучению наличия минорных замен 1562 С>Т (rs3918242) в гене *ММП-9* у 8280 здоровых и 11792 больных ССЗ показана связь с повышенным риском развития ишемической болезни сердца в доминантной (ОШ=1,41, $p<0,001$) и рецессивной (ОШ=1,59, $p<0,001$) моделях генотипов [17]. Анализ подгрупп, приведенный в указанном метаанализе, показал значительную связь наличия SNP по этому гену у азиатов с наличием ишемической болезни сердца, тогда как у европейцев подобной зависимости не выявлено. Таким образом, в большинстве исследований приводится достаточное количество доказательств влияния генетического фактора на развитие АГ, однако участие каждого из генов-кандидатов неоднозначно, что указывает на необходимость дальнейшего изучения распространенности SNP в гене *ММП-9* по локусу -1562 С>Т у больных АГ в популяциях населения различной этнической принадлежности.

Цель исследования — определение ассоциации SNP -1562С>Т (rs3918242) в гене *ММП-9* с наличием АГ у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Приморского края и Сахалинской области.

Материал и методы

При выполнении регионального этапа исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), в период 2016-2019гг обследованы 377 жителей Приморского края и Сахалинской области в возрасте 19-49 лет: 240 человек европейской (славянской) и 137 человек южно-азиатской (корейской) этнической принадлежности, мигранты 2-3-ого поколений. Каждая этническая группа включала 2 подгруппы: лица без и с документированной АГ. Согласно первичным медицинским до-

кументам (форма 025у) у большинства лиц диагноз АГ (72%) установлен до начала исследования (от 0,5 до 3 лет), у 28% АГ выявлена впервые в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (2018) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013) [1]. Критерии не включения в исследование: ожирение, симптоматическая АГ, наличие нарушений ритма сердца, наличие хронических заболеваний, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие, исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 68 от 12.10.2016).

Протокол включал антропометрические, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования (35 параметров). Всем пациентам выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), проведен расчет индекса массы тела (ИМТ). Определяли уровень суммарного ССР по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким и очень высоким риском развития ССЗ [18]. У лиц до 40 лет использовали шкалу относительного риска.

Артериальную жесткость определяли методом неинвазивной артериографии (артериограф TensioClinic TL1, TensioMed, Венгрия). Исследование проводили с учетом стандартизации состояния и положения обследуемого. Осуществлен анализ скорости пульсовой волны в аорте (СПВА), индекса аугментации (ИА), величины САД, ДАД на лучевой артерии, пульсового (ПАД) и центрального АД. Анализировали форму пульсовой волны, ее амплитуду, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте.

Для проведения генетических исследований использовали образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (340 образцов), выделенные из цельной венозной крови с применением набора Genomics DNA Purification Kit (Fermentas, Евросоюз). Получение фрагментов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием следующих пар праймеров: для *ММП-9* — 5'-GCCTGGCACATAGTAGGCCCC-3' и 5'-CTTCCTAGACAGCCGGCATC-3. ПЦР амплификацию выполняли в объеме 50 мкл, содержащем 25-50 нг геномной ДНК, 1 ед. GoTaq полимеразы (Promega, США). Конечная концентрация каждого дезоксирибонуклеотида составила 200 мкМ и каждого праймера — 0,5 мкМ. ПЦР в реальном времени проводили согласно инструкции производителя набора, для амплификации использовали программированный термоциклер PicoReal (Финляндия). Результаты реакции анализировали в 1% агарозном геле и визуализировали при помощи геледокументирующей системы Bio-Print 1500/20M Vilber Lourmat (Франция).

Частоты аллелей и генотипов полиморфизмов получали прямым подсчетом. Равновесие Харди-Вайнберга рассчитывалось с использованием критерия χ^2 . Статистический анализ проводился с помощью SPSS для Windows. Количественные показатели клинических характеристик пациентов выражали в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартная ошибка (m), для сравнительной оценки использовали критерий Стьюдента. Категориальные переменные проанализированы с использованием критерия χ^2 или Фишера по мере необходимости и представлены в виде абсолютных частот и пропорций.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика здоровых лиц европейской и южно-азиатской популяции

Показатели	Лица европейской популяции (n=120)	Лица южно-азиатской популяции (n=72)
Пол (% , жен/муж)	48/52	51/49
Возраст (лет, М±m)	36,8±1,2	37,8±0,9
Рост (см, М±m)	173,3±1,5	166,8±1,2*
Вес (кг, М±m)	75,0±2,2	65,7±1,7*
ИМТ (отн. ед. М±m)	25,0±0,6	22,7±1,1*
ОТ (см, М±m)	83,2±1,9	77,2±2,9
Отягощенная наследственность по ССЗ (%)	34	23,5
САД (мм рт.ст., М±m)	120,6±1,6	117,5±3,8*
ДАД (мм рт.ст., М±m)	75,8±1,1	72,4±2,5
ПАД (мм рт.ст., М±m)	44,9±1,0	43,8±0,9
ЧСС (уд./мин, М±m)	69,9±1,8	70,3±1,1
Статус курения (%)	19,5	39,3*
ИКЧ (пачка/лет, М±m)	5,0±2,0	8,6±2,5*
СПВА (м/с, М±m)	7,7±0,2	7,2±0,5
ИА (% , М±m)	-42,5±3,0	-25,8±7,4*

Примечание: * — наличие различия между европейцами и корейцами при $p \leq 0,05$; ЧСС — частота сердечных сокращений, ИКЧ — индекс курящего человека.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АГ европейской и южно-азиатской популяции

Показатели	Лица европейской популяции (n=120)	Лица южно-азиатской популяции (n=46)
Пол (% , жен/муж)	36/64	38/62
Возраст (лет, М±m)	38,9±0,9	39,5±0,7
Рост (см, М±m)	173,4±1,3	167,3±1,8*
Вес (кг, М±m)	88,7±2,9	75,8±2,9*
ИМТ (отн. ед. М±m)	29,6±0,8	26,6±0,8
ОТ (см, М±m)	95,8±2,2	88,2±2,9*
Отягощенная наследственность по ССЗ (%)	61,5	61
САД (мм рт.ст., М±m)	146,9±2,4	144,6±4,4*
ДАД (мм рт.ст., М±m)	90,7±1,4	89,3±3,7*
ПАД (мм рт.ст., М±m)	56,2±1,9	55,6±2,1
ЧСС (уд./мин., М±m)	70,5±1,8	70,6±1,8
Статус курения (%)	23,1	41,7*
ИКЧ (пачка/лет, М±m)	7,1±2,7	9,5±2,2
СПВА (м/с, М±m)	9,1±0,3	10,3±0,7*
ИА (% , М±m)	-14,4±4,7	1,4±7,6*

Примечание: * — наличие различия между европейцами и корейцами при $p \leq 0,05$; ЧСС — частота сердечных сокращений, ИКЧ — индекс курящего человека.

Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$. Определяли показатели ОШ при интервальных оценках ДИ 95% при $p \leq 0,05$. Все указанные значения p были скорректированы (p С) с помощью теста Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты

Демографические и клинические характеристики исследуемых групп представлены в таблицах 1 и 2. Как и ожидалось, у больных АГ показате-

тели ИМТ и ОТ были выше в отличие от здоровых. У лиц южно-азиатской популяции как с АГ, так и без нее, по сравнению со славянами эти показатели были статистически значимо меньше ($p=0,03$). Средние значения САД, ДАД и ПАД были выше в группах лиц с АГ по сравнению с контролем независимо от их этнической принадлежности. Причем, у больных АГ статистически значимое ($p=0,002$) более высокое САД регистрировалось у европейцев ($146,9 \pm 2,4$ мм рт.ст.).

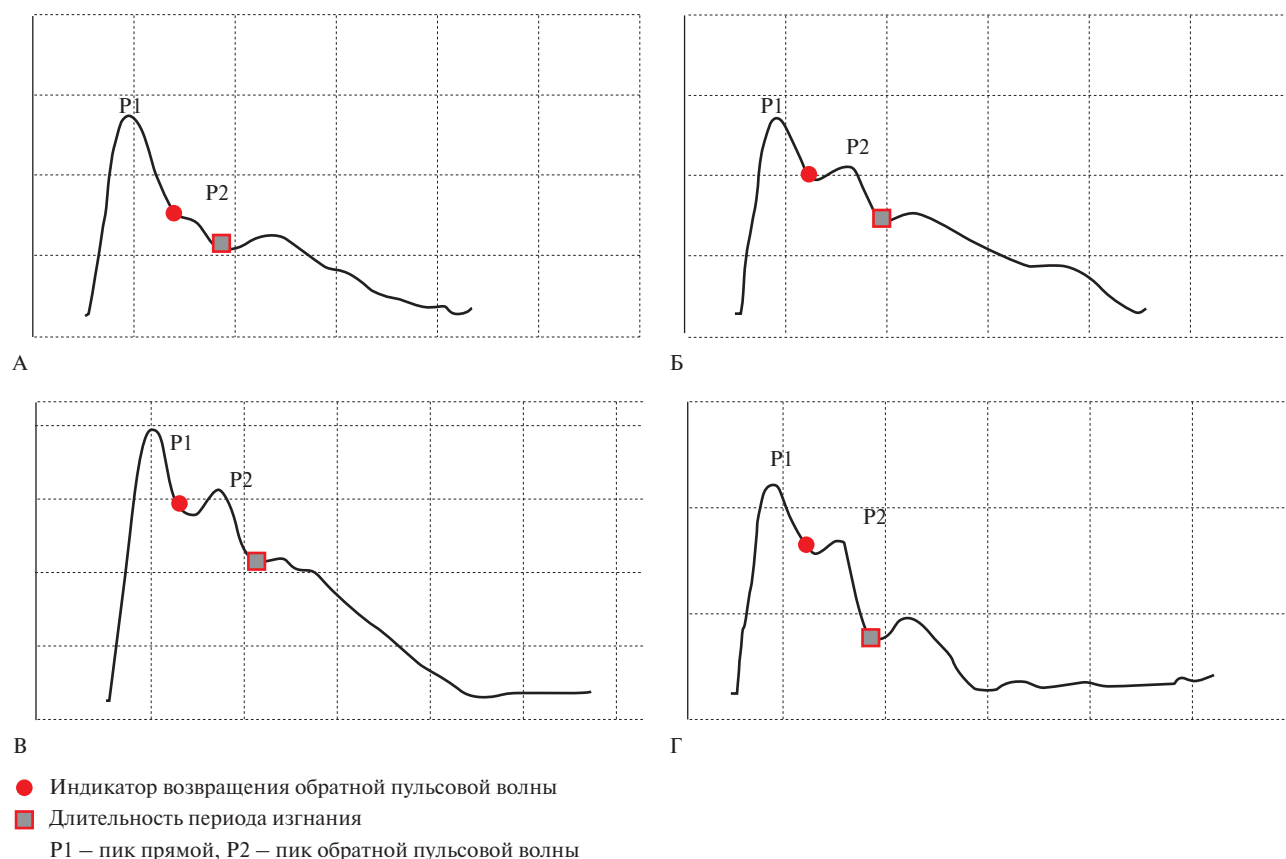


Рис. 1 Типичные формы пульсовых волн, полученные методом непрямой артериографии, у здорового (А) и больного АГ (Б) европейцев и у здорового (В) и больного АГ (Г) корейцев.

Примечание: ось ординат — время, шаг 200 мс; ось абсцисс — амплитуда пульсовой волны, шаг =40 мм рт.ст.

При определении показателей ССР по шкале SCORE статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$) обнаружено не было. У лиц европейской и корейской национальности в среднем и по подгруппам с АГ определен умеренный (от 1,2 до 1,8%), не превышающий 2%, абсолютный 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий и умеренный, не превышающий 3,5% относительный риск (от 1,2 до 2,8%). Средние значения ССР ($2,01 \pm 0,03\%$) по шкале SCORE были статистически значимо ($p=0,003$) выше у лиц с АГ по сравнению с здоровыми и соответствовали умеренному значению в обеих этнических группах.

Дополнительно к стандартной оценке по общепринятым шкалам, для уточнения степени ССР согласно клиническим рекомендациям по АГ [1] было выполнено исследование наличия доклинического поражения органов-мишеней, а именно определение СПВА. Не были обнаружены статистически значимых различий показателей СПВА между лицами различной этнической принадлежности (таблицы 1, 2). Превышение рекомендованного значения СПВА (10 м/с) установлено у 46,9% пациентов с АГ корейской этнической принадлежности, тогда как у европейской обнаружено только в 22,2% слу-

чаев ($p=0,003$). Среднее значение СПВА у пациентов с АГ в южно-азиатской группе превышало показатели для здоровых лиц в 1,4 раза ($p=0,001$), а у европейцев это соотношение составило 1,2 ($p=0,002$). ИА также был выше у лиц корейской группы, но значимо ($p=0,001$) различался между этническими группами у здоровых. Неинвазивная артериография позволила выполнить графическую оценку форм аортальных пульсовых волн у обследуемых. Так, у здоровых европейцев они характеризовались умеренной высотой, а пик отраженной пульсовой волны был сдвинут относительно пика прямой. В большинстве случаев у больных АГ отмечалось снижение демпфирующего эффекта и наложение отраженной пульсовой волны на прямую, без значительного увеличения амплитуды (рисунок 1). У корейцев пик отраженной волны приближался к пику прямой, формируя менее пологие, чем у европейцев волны, как в группе больных с АГ, так при ее отсутствии (рисунок 1).

Частоты аллелей и генотипов *ММП-9* -1562 С/Т (rs3918242) у здоровых лиц и пациентов с АГ представлены в таблицах 3 и 4. Полученное распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. В европейской популяции в группе здоровых лиц распределение генотипов

Таблица 3

Распределение частоты аллелей и генотипов SNP локуса rs3918242 гена *ММП-9* в европейской популяции здоровых лиц и пациентов с АГ

Полиморфный вариант гена <i>ММП-9</i> с.-1562C>T (rs3918242)	Частота у здоровых лиц p (%), (n=120)	Частота у пациентов с АГ p (%), (n=120)	χ^2 (p-значение)	ОШ (95% ДИ)
CC	63,3% (n=76)	58% (n=70)		1
CT	31,7% (n=38)	28,3% (n=34)	0,010 p=0,92	0,97 (0,55-1,71)
TT	5% (n=6)	13,7% (n=16)	4,7* p=0,03	2,9 (1,07-7,81)
Доминантная форма наследования CT+TT vs CC	36,7% (n=44) 63,3% (n=76)	42% (n=50) 58% (n=70)	0,63 p=0,43	1,23 (0,73-2,07)
Рецессивная форма наследования TT vs CC+CT	5% (n=6) 95% (n=114)	13,7% (n=16) 86,3% (n=104)	4,47* p=0,05	2,92 (1,1-7,75)
Сверхдоминирование CC+TT vs CT	68,3% (n=82) 31,7% (n=38)	71,7% (n=86) 28,3% (n=34)	0,275 p=0,05	1,1 (0,52-2,3)

Примечание: * — наличие различия между группами обследуемых; p — частота генотипа (аллеля, модели наследования), χ^2 (p) — оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами, критерий Пирсона.

Таблица 4

Распределение частоты аллелей и генотипов SNP локуса rs3918242 гена *ММП-9* в южно-азиатской популяции здоровых лиц и с АГ

Полиморфный вариант гена <i>ММП-9</i> с.-1562C>T (rs3918242)	Частота у здоровых, p (%), (n=55)	Частота у пациентов с АГ p (%), (n=45)	χ^2 (p-значение)	ОШ (95% ДИ)
CC	31% (n=17)	33,3% (n=14)		1
CT	63,5% (n=35)	64% (n=29)	0,001 p=0,99	1,01 (0,43-2,38)
TT	5,5% (n=3)	2,7% (n=2)	0,046 p=0,83	0,81 (0,12-5,54)
Доминантная форма наследования CT+TT vs CC	69,1% (n=38) 31% (n=17)	66,7% (n=31) 33,3% (n=14)	0,002 p=0,98	0,44 (0,42-2,32)
Рецессивная форма наследования TT vs CC+CT	5,5% (n=3) 94,5% (n=52)	2,7% (n=2) 97,3% (n=43)	0,053 p=0,82	0,81 (0,13-5,05)
Сверхдоминирование CC+TT vs CT	36,4% (n=20) 63,6% (n=35)	36% (n=16) 64% (n=29)	0,007 p=0,93	0,97 (0,42-2,2)

Примечание: p — частота генотипа (аллеля, модели наследования), χ^2 (p) — оценка достоверности различий по распределению частот генотипов между двумя группами, критерий Пирсона.

СС, СТ и ТТ составило 63,3, 31,7 и 5%, а у пациентов с АГ 58, 28,3 и 13,7%, соответственно (таблица 3), т.е. в последней группе преобладали носители минорного аллеля Т. Среди больных АГ количество носителей рецессивного по аллелю Т гена *ММП-9* -1562 С/Т (rs3918242) превышало в 2,6 раза число здоровых лиц с указанным генотипом — ОШ=4,7, 95% ДИ: 1,1-7,8 (p=0,03). Учитывая наибольшую частоту встречаемости минорного аллеля Т у пациентов с АГ, мы объединили между собой количество носителей генотипов СТ+ТТ в одну группу, а в другую группу внесли число носителей генотипа СС. При доминантной (СТ+ТТ vs СС) и сверхдоминантной (СС+ТТ vs СТ) моделях наследования носительство аллеля Т статистически незначимо повышало риск развития АГ — ОШ=1,23, 95% ДИ: 0,73-2,07 (p=0,43); ОШ=1,1, 95% ДИ: 0,52-2,3 (p=0,05), соответственно. При рецессивной модели (ТТ vs СС+СТ) наследования этот риск развития АГ статистически значимо повышался — ОШ=4,47,

95% ДИ: 1,1-7,75 (p=0,05), что подтверждает гипотезу о том, что наличие минорного аллеля Т в полиморфном локусе rs3918242 гена *ММП-9* сопровождается наличием этой патологии. Таким образом, представленные результаты репликативного изучения подтверждают данные, полученные в ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies), которые идентифицировали полиморфный локус как маркер повышенного риска развития АГ у лиц европейской принадлежности [12].

При изучении частоты распределения минорного аллеля Т гена *ММП-9* с.-1562C>T (rs3918242) у корейцев ассоциации SNP с наличием АГ не обнаружено — ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,13-5,05 (p=0,83) (таблица 4). В группе здоровых распределение генотипов СС, СТ и ТТ составило 31, 63,5 и 5,5%, а у пациентов с АГ — 33,3, 64 и 2,7%, соответственно. Число носителей ТТ генотипа *ММП-9* среди больных АГ значимо не отличалось от здо-

ровых лиц ($p=0,83$). Необходимо отметить преимущественное выявление у обследуемых южно-азиатов гетерозигот по минорному аллелю Т, количество которых было статистически значимо ($p=0,002$) выше, чем в европейской популяции, где, в основном, определялся гомозиготный СС генотип. При расчете показателей различных вариантов моделей наследования носительства аллеля Т также не было выявлено связи с наличием АГ ($p=0,93$). В доминантной (СТ+ТТ vs СС) показатель ОШ составил 0,44, 95% ДИ: 0,42-2,32 ($p=0,98$), сверхдоминантной (СС+ТТ vs СТ) — ОШ=0,97, 95% ДИ: 0,42-2,2 ($p=0,93$) и рецессивной (ТТ vs СС+СТ) моделях наследования — ОШ=0,81, 95% ДИ: 0,13-5,05 ($p=0,82$).

Обсуждение

При развитии эссенциальной АГ отмечается нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, которое вызывает повышение АД. В процессе возрастного ремоделирования в связи с атеросклерозом эластичность сосудов снижается. Показано, что статистически значимо ($p=0,002$) более высокое среднее значение АД регистрировалось у славян, а не у южно-азиатов. Определение ССР по шкале SCORE не показало статистически значимых различий между этническими группами ($p=0,07$). СПВА является важным предиктором ССЗ, но, к сожалению, имеются немногочисленные данные по исследованию этого параметра у лиц различной этнической принадлежности. Показано, что у лиц азиатского происхождения СПВА выше — ОШ=8,1, 95% ДИ: 6,9-10,1 м/с), чем у лиц африканского происхождения — ОШ=7,7, 95% ДИ: 6,5-9,3 м/с ($p=0,03$) [18]. По мнению авторов, более высокая СПВА, обнаруженная у азиатов, может быть связана с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Установленное в настоящей работе превышение рекомендованного значения СПВА (10 м/с) у 46,9% пациентов корейской этнической принадлежности было обнаружено у больных АГ, что указывает на диагностическую значимость этого параметра.

Показано, что ММП, синтезируемые, в основном, инфильтрирующими клетками, разрушают внеклеточный матрикс и способствуют повышению периферического сосудистого сопротивления [15]. Варианты однонуклеотидных замен в гене *ММП-9* выявлены при различных ССЗ, но результаты этих исследований не всегда трактуются однозначно с позиции значимости их обнаружения у больных [9, 11, 12, 16]. Указывается, что минорная замена аллеля С на Т в активирующем промоторе гена *ММП-9* 1562 С>Т (rs3918242) усиливает его экспрессию и коррелирует с АГ и повышенным риском ИМ у европейцев [12, 19]. В настоящем исследовании проанализировали SNP -1562 (rs3918242) гена *ММП-9* у пациен-

тов с АГ среди европейцев и корейцев Приморского края и Сахалинской области. У всех обследуемых европейцев преимущественно отмечен доминантный СС генотип, тогда как у южно-азиатов — гетерозиготный СТ. Причем, у европейцев SNP -1562 (rs3918242) гена *ММП-9* обнаруживался чаще у пациентов с АГ, чем у здоровых лиц. Повышенная частота встречаемости аллеля Т и генотипа СТ в исследуемой европейской популяции указывала на диагностическую значимость SNP в качестве маркера генетической предрасположенности к АГ. В отношении южно-азиатов подобное различие не обнаружено. С этих позиций определенный интерес представляют данные метаанализа 7 исследований, содержащих параметры обследования 3952 пациентов с ИМ и 4977 здоровых лиц [19]. Была показана статистически значимая связь между носителями аллеля Т и наличием ИМ в европейской популяции — ОШ=1,23, 95% ДИ: 1,02-1,48 ($p=0,03$), тогда как в стратифицированном анализе по этнической принадлежности у азиатов значимой связи не обнаружено. Полученные в настоящем исследовании результаты распределения SNP гена *ММП-9* у корейцев можно объяснить не только недостаточным количеством включенных пациентов, но и относительно генетически близким составом южно-азиатской популяции населения Сахалинская области. Все представители этой популяции преимущественно являются мигрантами 2-3-ого поколения и, в настоящее время, численность населения Сахалина продолжает примерно на 1% в год снижаться. В целом, это указывает на низкие темпы генетического обновления постоянно проживающей на острове диаспоры южно-азиатской популяции населения.

Заключение

Стандартные шкалы риска развития ССЗ не всегда информативны и требуют основательной доработки с позиций новых современных технологий. Несмотря на отсутствие различий в состоянии как абсолютного, так и относительного риска было обнаружено, что показатели жесткости сосудов сопряжены с более высокой степенью ССР у лиц корейской популяции. Исследование генетических маркеров показало, что минорные замены в гене *ММП-9* С-1562Т встречаются чаще у лиц европейской популяции с наличием АГ, чем в южно-азиатской. Несмотря на то, что это первое генетическое исследование различных этнических популяций населения Дальнего Востока с подробным анализом данных, необходимо дальнейшее изучение с большим размером выборки и оценкой взаимодействия между генами и средой обитания.

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

Литература/References

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiolgy*. 2018;(12):143-228. (In Russ.) Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
2. Bogdanov DYu, Nevzorova VA, Shumatov VB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in ethnic Europeans and Koreans living in the Primorsky Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):40-7. (In Russ.) Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шуматов В. Б. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц европейской и корейской этнических групп, проживающих на территории Приморского края. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2284.
3. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Martinez-Quinones P, McCarthy CG, Watts SW, et al. Hypertension induced morphological and physiological changes in cells of the arterial wall. *Am J Hypertens*. 2018;31(10):1067-78. doi:10.1093/ajh/hpy083.
5. Bilyug NB, Voronkina IV, Smagina LV, et al. Matrix metalloproteinases in primary culture of cardiomyocytes. *Biochem Biokhimiia*. 2015;80(10):1318-26. doi:10.1134/S0006297915100132.
6. Meschiari CA, Ero OK, Pan H, et al. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience*. 2017;39(1):7-18. doi:10.1007/s11357-017-9959-9.
7. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2016;311(1):H190-8. doi:10.1152/ajpheart.00243.2016.
8. Hecht E, Freise C, Websky KV, et al. The matrix metalloproteinases 2 and 9 initiate uraemic vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):789-97. doi:10.1093/ndt/gfv321.
9. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(3):199-204. doi:10.1177/1534734613493289.
10. Kobayashi T, Kim H, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(11):L1006-15. doi:10.1152/ajplung.00015.2014.
11. Bisogni V, Cerasari A, Pucci G, Vaudo G. Matrix metalloproteinases and hypertension-mediated organ damage: current insights. *Integr blood press control*. 2020;13:157-69. doi:10.2147/IBPC.S223341.
12. Yang W, Lu J, Yang L, Zhang J. Association of matrix metalloproteinase-9 gene -1562C/T polymorphism with essential hypertension: a systematic review and Meta-Analysis article. *Iran J Public Health*. 2015;44(11):1445-52.
13. Huang R, Deng L, Shen A, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *Int J Med Sci*. 2013;10(7):840-7. doi:10.7150/ijms.5728.
14. 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.
15. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, et al. rs3918242 MMP-9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res*. 2016;15(1):15017776. doi:10.4238/gmr.15017776.
16. Watson C, Spiers JP, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):87. doi:10.1186/s12872-021-01860-7.
17. Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, et al. The association between Matrix Metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):232. doi:10.1186/s12872-020-01510-4.
18. Diemer FS, Baldew SM, Haan YC, et al. Aortic pulse wave velocity in individuals of Asian and African ancestry: the HELISUR study. *J Hum Hypertens*. 2020;34(2):108-16. doi:10.1038/s41371-018-0144-0.
19. Juan Z, Wei-Guo Z, Heng-Liang S, Da-Guo W. Association of Matrix Metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism with genetic susceptibility to myocardial infarction: a Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2015;77:40-5. doi:10.1016/j.curtheres.2014.05.001.

Циркулирующие микроРНК-21-5р, микроРНК146а-5р, микроРНК320а-3р у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца

Васильев С. В.¹, Аксельрод А. С.¹, Желанкин А. В.², Щекочихин Д. Ю.¹, Генерозов Э. В.², Шарова Е. И.², Стоногина Д. А.¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России. Москва, Россия

Цель. Изучение профилей циркулирующих внеклеточных микроРНК плазмы крови, потенциально связанных с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне гипертонической болезни (ГБ) или ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с ФП на фоне ГБ (n=21) или на фоне ИБС (n=10), а также контрольные группы: пациенты с неосложнённой ГБ без ФП (n=28), пациенты со стабильной ИБС без ФП (n=10) и условно здоровые лица (n=30). Образцы микроРНК были выделены из плазмы крови участников исследования. Детекцию микроРНК проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции с использованием специфических зондов TaqMan. Относительные уровни пяти кандидатных микроРНК в плазме были рассчитаны по отношению к референсной микроРНК miR-16-5р.

Результаты. Среди проанализированных циркулирующих микроРНК плазмы более высокий уровень miR-320a-3р был ассоциирован с наличием ФП, а повышенные уровни miR-146a-5р и miR-21-5р потенциально ассоциированы как с наличием ФП, так и с наличием ИБС.

Заключение. Обнаружены различия в профилях микроРНК плазмы (miR-21-5р, miR-320a-3р, miR-146a-5р) между пациентами с ФП,

независимо от сопутствующего заболевания (ИБС или ГБ) и условно-здоровыми лицами контрольной группы.

Ключевые слова: циркулирующие микроРНК, фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, полимеразная цепная реакция.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке грантов: РФФИ № 18-54-53036 ГФЕН_а и 18-00-01661 КОМФИ.

Поступила 17/02-2021

Рецензия получена 29/03-2021

Принята к публикации 25/05-2021



Для цитирования: Васильев С. В., Аксельрод А. С., Желанкин А. В., Щекочихин Д. Ю., Генерозов Э. В., Шарова Е. И., Стоногина Д. А. Циркулирующие микроРНК-21-5р, микроРНК146а-5р, микроРНК320а-3р у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2814. doi:10.15829/1728-8800-2022-2814

Circulating miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-320a-3p in patients with atrial fibrillation in combination with hypertension and coronary artery disease

Vasiliev S. V.¹, Akselrod A. S.¹, Zhelankin A. V.², Schekochikhin D. Yu.¹, Generozov E. V.², Sharova E. I.², Stonogina D. A.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Federal Research and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine of the FMBA of Russia. Moscow, Russia

Aim. To study the plasma profiles of circulating extracellular microRNA (miRNAs), potentially including in pathogenesis of cardiovascular diseases, in patients with atrial fibrillation (AF) in combination with hypertension (HTN) or coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included patients with AF in combination with HTN (n=21) or CAD (n=10), as well as following control groups: patients with uncomplicated HTN without AF (n=28),

patients with stable CAD without AF (n=10) and healthy individuals (n=30). MiRNA samples were isolated from blood plasma of the study participants. MiRNAs were detected by TaqMan quantitative polymerase chain reaction assay. The relative plasma levels of five candidate miRNAs were estimated relative to the reference miR-16-5p.

Results. Among the analyzed circulating plasma miRNAs, a higher level of miR-320a-3p was associated with AF, while increased levels of miR-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Lod-kain@yandex.ru

Тел.: +7 (915) 181-25-60

[Васильев С. В.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-4845-5402, Аксельрод А. С. — д.м.н., профессор, кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3417-794X, Желанкин А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0002-3014-2005, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Генерозов Э. В. — к.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0002-6314-4883, Шарова Е. И. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0003-3208-9719, Стоногина Д. А. — соискатель кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1508-4257].

146a-5p and miR-21-5p are potentially associated with presence of both AF and CAD.

Conclusion. Differences were found in the plasma miRNA profiles (miR-21-5p, miR-320a-3p, miR-146a-5p) between patients with AF, regardless of concomitant disease (CAD or HTN), and healthy individuals in the control group.

Keywords: circulating miRNAs, atrial fibrillation, hypertension, coronary artery disease, polymerase chain reaction.

Relationships and Activities. The study was supported by grants from the Russian Foundation for Basic Research № 18-54-53036 and 18-00-01661.

Vasiliev S. V.* ORCID: 0000-0003-4845-5402, Akselrod A. S. ORCID: 0000-0003-3417-794X, Zhelankin A. V. ORCID: 0000-0002-3014-2005, Schekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Generozov E. V.

ORCID: 0000-0002-6314-4883, Sharova E. I. ORCID: 0000-0003-3208-9719, Stonogina D. A. ORCID: 0000-0002-1508-4257.

*Corresponding author:

Lod-kain@yandex.ru

Received: 17/02-2021

Revision Received: 29/03-2021

Accepted: 25/05-2021

For citation: Vasiliev S. V., Akselrod A. S., Zhelankin A. V., Schekochikhin D. Yu., Generozov E. V., Sharova E. I., Stonogina D. A. Circulating miR-21-5p, miR-146a-5p, miR-320a-3p in patients with atrial fibrillation in combination with hypertension and coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2814. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2814

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота, микроРНК — небольшие (микро) некодирующие рибонуклеиновые кислоты, РНК — рибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, Ct — пороговый цикл ПЦР, HS — hemolysis score (степень гемолиза), группа CONTR — условно здоровые лица, группа НТ — пациенты с ГБ без ФП, группа AF_НТ — пациенты с ФП на фоне ГБ, группа AF_CAD — пациенты с ФП на фоне ИБС, группа CAD — пациенты с ИБС без ФП.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных клинически значимых аритмий. Для этого варианта аритмии характерна высокая заболеваемость, смертность и инвалидизация населения: по различным прогнозам, число вновь выявленных пациентов составляет, в среднем, 5 млн человек ежегодно. При этом реальную распространенность заболевания оценить невозможно, поскольку в большом проценте случаев ФП возникает бессимптомно [1]. По различным данным распространенность ФП в общей популяции достигает 2% и неуклонно растёт как в популяции в целом, так и среди пациентов старческого возраста.

В основе патогенеза ФП лежат два основных механизма: наличие одного или нескольких фокусов с частой импульсацией, преимущественно в области устьев лёгочных вен, а также наличие одной или множества мелких петель возбуждения по типу re-entry, способствующих поддержанию аритмии. Длительная ФП приводит к электрическому ремоделированию предсердий, что, в свою очередь, постепенно укорачивает эффективный рефрактерный период и способствует поддержанию аритмии и, следовательно, ее неизбежному переходу в постоянную форму.

В последние несколько лет большое внимание уделяется оценке роли воспаления в патогенезе ФП: предполагается, что воспаление не только является маркером этой аритмии, но и механически связано с ее индукцией [2, 3]. Эти исследования являются чрезвычайно значимыми: воздействие на все звенья патогенеза, включая коррекцию на уровне окислительного стресса и перекисного

окисления липидов, могло бы сделать профилактическую терапию пароксизмальной формы ФП наиболее эффективной.

Именно с точки зрения возможного влияния на воспаление при ФП представляются интересными множественные исследования новых потенциальных биомаркеров. Наиболее перспективными являются небольшие некодирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК), которые получили название микроРНК. Эти варианты “нуклеотидных ключей” используются в животных и растительных клетках в качестве регуляторов экспрессии белков на трансляционном уровне.

МикроРНК представляют собой группу малых одноцепочечных молекул РНК длиной 22-25 нуклеотидов, которые обычно связываются с 3'-нетранслируемой областью их мРНК-мишени, что приводит к ингибированию трансляции и/или деградации мРНК. Внутриклеточные профили экспрессии микроРНК отражают различные физиологические и патологические состояния, в частности связанные с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4-6]. В тканях экспрессируются >2200 видов микроРНК, при этом часть из них (~200-300 видов) стабильно обнаруживается во внеклеточных фракциях различных биологических жидкостей — крови, мочи, слюны и спинномозговой жидкости [7]. Циркулирующие внеклеточные микроРНК обладают высокой стабильностью в плазме крови, т.к. либо находятся внутри экзосом и микровезикул, либо связаны с циркулирующими белками и, таким образом, защищены от рибонуклеазной активности [8]. Профили внеклеточных циркулирующих микроРНК в плазме и сыворотке являются биомаркерами ряда патологий человека, включая онколо-

гические заболевания, сахарный диабет (СД) и ССЗ [9–11]. К настоящему моменту ряд микроРНК рассматривается в качестве потенциальных циркулирующих биомаркеров ФП [12], однако для некоторых видов микроРНК имеющиеся данные противоречивы [13]. Эти противоречия, вероятно, являются следствием различий в преаналитических процедурах при оценке профилей циркулирующих микроРНК в разных исследованиях и обусловлены влиянием таких факторов, как выбор биоматериала, гемолиз образцов плазмы или сыворотки и отсутствием стандартизации при определении уровней микроРНК [14].

Основной задачей данного исследования было выявление особенностей профиля циркулирующих микроРНК у пациентов с ФП по сравнению с условно здоровыми лицами, а также пациентами с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы — гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), без ФП.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № 05-17 от 14.06.2017.

В исследование были включены амбулаторные пациенты, разделенные на пять групп: пациенты с ФП на фоне ГБ (AF_HT), пациенты с ФП на фоне стабильной ИБС (AF_CAD), пациенты с ГБ без нарушений ритма (HT), пациенты с ИБС без нарушений ритма (CAD), и условно здоровые лица без ССЗ (CONTR).

Критериями включения в группу лиц с ФП были: возраст 40–90 лет; наличие документированной пароксизмальной или постоянной формы ФП; письменное согласие пациента на участие в исследовании. Верификация ИБС проводилась при имеющейся медицинской документации о проведении коронароангиографии или перенесенном в прошлом инфаркте миокарда. ИБС считалась стабильной при отсутствии изменения характера приступов и первого возникновения приступов в течение 1 года перед включением в исследование.

Критериями включения в группу условно здоровых лиц были: возраст 40–90 лет; письменное согласие пациента на участие в исследовании; отсутствие значимой сердечно-сосудистой патологии по результатам стандартного обследования. Критериями не включения были: возраст пациента <40 лет или >90 лет; тяжелая сопутствующая патология (легочная, почечная, печеночная недостаточность; любая значимая патология головного мозга; заболевания крови; декомпенсированный СД и др. острые и хронические заболевания, способные повлиять на электрическую нестабильность миокарда предсердий); неоперированные злокачественные новообразования или новообразования в стадии рецидива; алкоголизм, наркомания, токсикомания и любые психические заболевания; невозможность или нежелание дать письменное

информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; развитие тяжелой сопутствующей патологии или декомпенсация ранее известного хронического заболевания.

У всех участников исследования фиксировались антропометрические и клинические данные, данные стандартной электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Показатели регистрировались путём сбора анамнеза, физикального осмотра пациента. Регистрация ЭКГ выполнялась стандартным неавтоматизированным 12-канальным электрокардиографом Shiller. Трансторакальная ЭхоКГ проводилась штатными специалистами клиники на ультразвуковых аппаратах экспертного уровня производства General Electric, по стандартным протоколам с измерением всех основных показателей. Лабораторный контроль показателей общего и биохимического анализов крови выполнен межклинической лабораторией.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании у обследованных были взяты образцы венозной крови в стандартную вакуумную пробирку с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты. Образцы плазмы были получены с помощью двухэтапного центрифугирования пробирок с кровью при ускорении 2130 g в течение 10 мин при комнатной температуре с отбором верхних двух третей плазмы после каждого этапа центрифугирования. Образцы плазмы были заморожены и хранились при -20°C до выделения микроРНК. Перед выделением микроРНК образцы плазмы были разморожены и центрифугировались при 16000 g в течение 15 мин. МикроРНК была выделена из 300 мкл плазмы с помощью набора NucleoSpinmiRNAPlasma (Macherey-Nagel, Германия) и хранилась при -80°C до синтеза комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК). Образцы плазмы с присутствием визуально детектируемого гемолиза были исключены из исследования. Анализ степени гемолиза (HS, hemolysis score) проводился путём наноспектрофотометрии с определением пика оксигемоглобина на длине волны 414 нм и референсного пика на длине волны 385 нм. HS определялась в соответствии с Appierto V, et al. [15], т.к. избыточный гемолиз может влиять на профиль циркулирующих микроРНК; в исследование включались только те образцы плазмы, в которых значение HS было не $>0,25$.

Синтез кДНК был проведен с помощью набора реагентов TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителя. МикроРНК детектировали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с флуоресцентными зондами типа TaqMan с использованием реагентов TaqMan Advanced miRNA Assays (ThermoFisher Scientific, США) для всех участников исследования в однократной повторности для каждого образца. Критериями для выбора кандидатных микроРНК были следующие параметры: 1) микроРНК является специфичной для мРНК генов, вовлеченных в метаболические пути патогенеза ССЗ и ФП; 2) уровень экспрессии микроРНК в плазме ассоциирован с ССЗ и, в частности, с ФП по данным литературы; 3) микроРНК детектируется в плазме с помощью выбранной ПЦР-методики со средними величинами порогового цикла ПЦР (Ct) не >35 циклов.

Таблица 1

Характеристика выборки участников исследования

Группа	Условно здоровые лица (CONTR)	Лица с ГБ 1-2 степени без ФП (HT)	Лица с ФП на фоне ГБ (AF_HT)	Лица с ФП на фоне ИБС (AF_CAD)	Лица со стабильной ИБС без ФП (CAD)
Количество участников	30	28	21	10	10
Средний возраст, лет (Mean±SD)	47,3±5,6	57,8±9,5	66,4±10,5	68,0±8,2	71,0±7,0
Мужчины, %	50	57	43	80	50
СД 2 типа, %	0	0	10	50	20
Ct (miR-16-5p)	15,70±1,06	15,28±1,21	16,08±1,21	15,60±1,18	15,69±0,97
miR_Ratio	11,1±0,98	11,64±1,05	11,23±1,28	11,31±0,79	10,99±0,55
HS	0,12±0,04	0,15±0,05	0,14±0,05	0,12±0,05	0,09±0,02

Для исследования были выбраны следующие кандидатные микроРНК: hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-150-5p, has-miR-320a-3p, hsa-miR-375. В качестве референсной эндогенной микроРНК для нормировки экспрессии использовалась hsa-miR-16-5p. В качестве микроРНК для оценки гемолиза образца использовались hsa-miR-23a-3p и hsa-miR-451a. Расчет относительной экспрессии каждой кандидатной микроРНК на основании абсолютных значений Ct проводился по формуле: $EXP(target_miRNA) = 2^{(Ct(target_miRNA) - Ct(hsa-miR-16-5p))}$, где target_miRNA — любая из кандидатных микроРНК. Оценка степени гемолиза на основании экспрессии микроРНК производилась по соотношению гемолиз-зависимой микроРНК hsa-miR-451a и гемолиз-независимой микроРНК hsa-miR-23a-3p: $miR_Ratio = Ct(hsa-miR-23a-3p) - Ct(hsa-miR-451a)$ [16]. Для стандартизации данных ПЦР и во избежание возможного сдвига в экспрессии при ингибировании ПЦР или у образцов с малым общим количеством микроРНК, в исследование были включены только те образцы, у которых значение Ct для референсной эндогенной микроРНК miR-16-5p было не >18. Был проведен анализ распределения параметра miR_Ratio в выборке и исключены 2 образца со значением miR_Ratio >14, т.к. в них гемолиз мог повлиять на профили экспрессии микроРНК.

Были проведены сравнения относительных уровней микроРНК между группами участников исследования с использованием U-теста Манна-Уитни с поправкой на множественное сравнение Бонферрони-Холма; различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США) и пакета tidyverse программной среды R.

Результаты

С учетом критериев включения пациентов и критериев отбора образцов плазмы, в исследование вошло 99 участников. В группу с пароксизмальной или постоянной ФП на фоне ГБ (AF_HT) был включен 21 пациент. В группу с ФП на фоне ИБС (AF_CAD) и группу с ИБС без нарушений ритма (CAD) было включено по 10 пациентов. В контрольную группу с наличием ГБ 1-2 стадии без ФП (HT) и группу условно здоровых лиц (CONTR) было включено 28 и 30 пациентов, соответственно. Характеристика групп представлена в таблице 1.

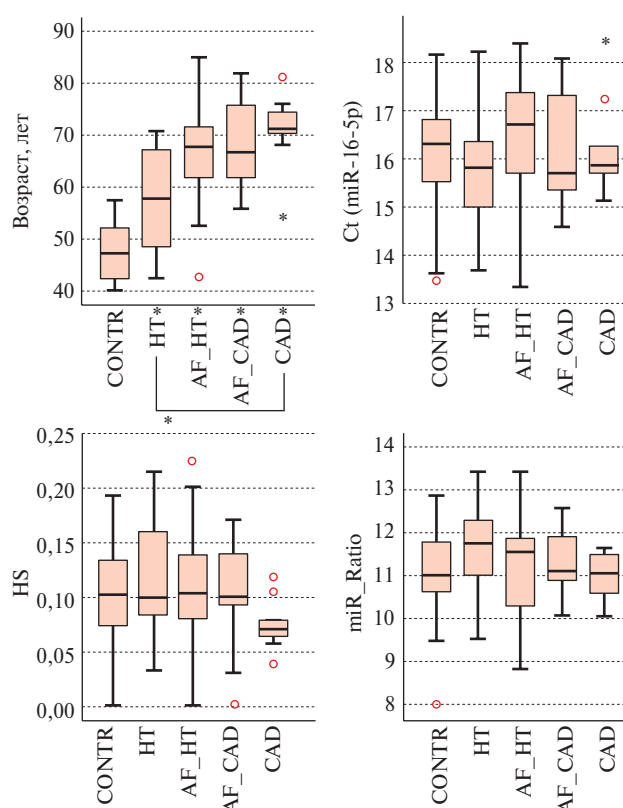


Рис. 1 Графики распределения выборки по следующим характеристикам: возраст, Ct для референсной эндогенной микроРНК miR-16-5p, спектрофотометрический индекс гемолиза HS, соотношение связанных с гемолизом микроРНК miR-451a и miR-23a-3p (miR_Ratio).

Примечание: столбцы распределения (“ящики” и “усы”) представляют собой медиану и границы квартилей. Точки представляют выбивающиеся из распределения образцы. Звездочками (*) после обозначений групп обозначено наличие статистически значимых различий по сравнению с группой CONTR ($p < 0,05$ в парных сравнениях по критерию Манна-Уитни с поправкой на множественное сравнение). Наличие значимых различий между парами групп также обозначено звездочками (*).

Графики распределения показателей, характеризующих выборку, в группах участников исследования представлены на рисунке 1.

Все исследованные микроРНК обнаруживались в плазме участников исследования со сред-

Таблица 2

Соотношение средних значений относительного уровня микроРНК
в плазме при парных сравнениях групп участников исследования

Сравниваемая пара групп участников исследования	микроРНК				
	miR-146a-5p	miR-150-5p	miR-21-5p	miR-320a-3p	miR-375-3p
AF_HT vs CONTR	1,95*	1,19	2,02	3,52*	0,86
AF_HT vs HT	1,61	1,52	1,82	3,01*	1,55
HT vs CONTR	1,21	0,79	1,11	1,17	0,55
AF_CAD vs CAD	1,02	1,09	1,10	1,22	0,87
AF_CAD+CAD vs AF_HT	0,81	0,70	0,77	0,49	0,87
AF_CAD+CAD vs HT	1,30	1,06	1,39*	1,48	1,34
AF_CAD+CAD vs CONTR	1,57*	0,83	1,55*	1,73*	0,74

Примечание: * — наличие статистически значимых различий при парных сравнениях (тест Манна-Уитни с поправкой на множественное тестирование, $p < 0,05$).

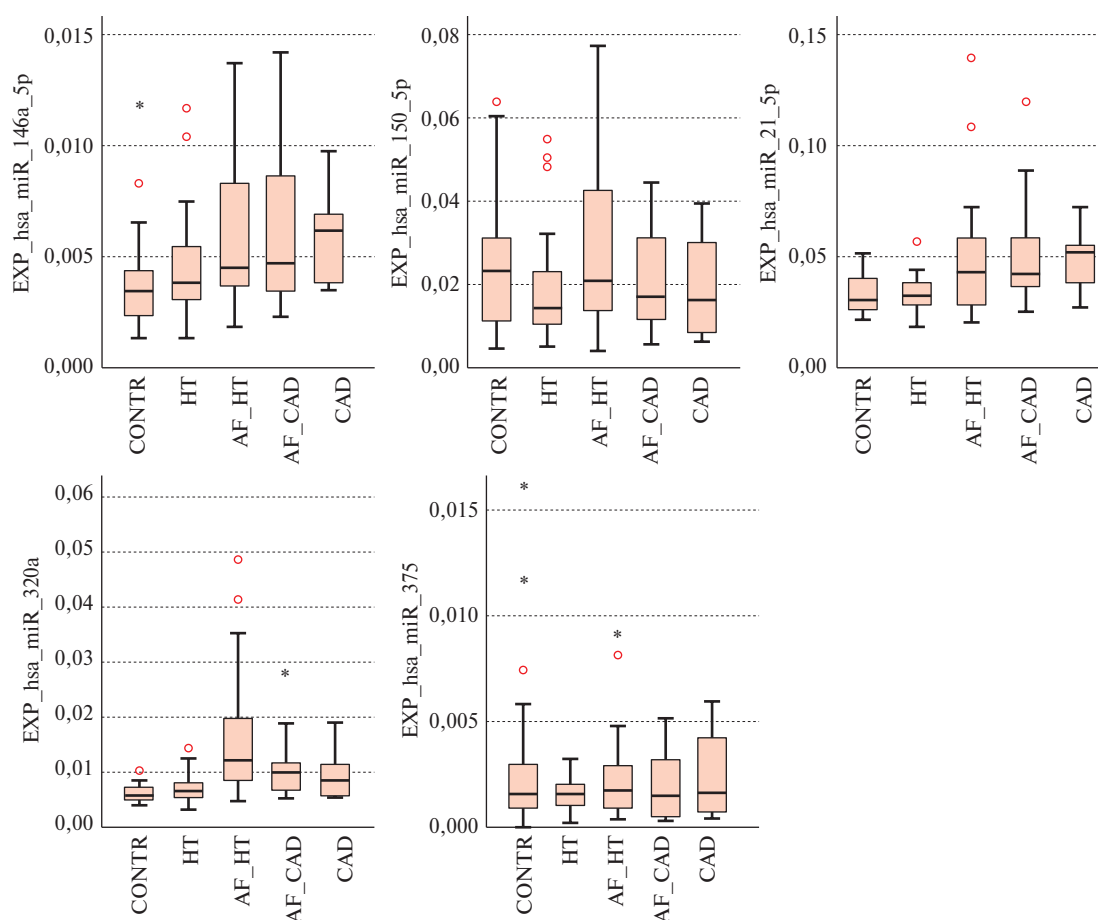


Рис. 2 Графики распределения выборок по величинам относительной экспрессии кандидатных микроРНК.

Примечание: EXP_hsa_miR_... — относительный уровень экспрессии, циркулирующей микроРНК в плазме крови. Столбцы распределения (“ящики” и “усы”) представляют собой медиану и границы квартилей. Точки представляют выбивающиеся из распределения образцы.

ними значениями Ct от $13,6 \pm 1,3$ для miR-451a и до $25,2 \pm 2,1$ для miR-150-5p.

Было обнаружено, что спектрофотометрический индекс HS коррелирует с зависимым от гемолита соотношением miR-23a-3p/miR-451a — коэффициент корреляции по Спирману 0,515 ($p < 0,05$).

Если основными группами исследования по количеству включенных участников являлись груп-

пы AF_HT, HT и CONTR, то первым этапом анализа было сравнение уровней экспрессии между данными группами. Величины кратности изменения относительных уровней, проанализированных микроРНК при попарных сравнениях групп с обозначением статистически значимых различий представлены в таблице 2. Относительные уровни циркулирующих miR-146a-5p, miR-21-5p были повышены

примерно вдвое, а miR-320a-3p — более чем втрое у лиц из группы AF_НТ по сравнению с условно здоровыми лицами (для miR-146a-5p и miR-320a-3p: $p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Средний уровень miR-320a-3p был повышен в 3 раза у пациентов из группы AF_НТ по сравнению с пациентами из группы НТ ($p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Для остальных проанализированных микроРНК статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. На рисунке 2 представлены графики распределения относительных уровней микроРНК в плазме для групп участников исследования.

Далее было проведено сравнение относительных уровней, циркулирующих микроРНК между группами AF_CAD и CAD, т.к. они характеризовались одинаковым итоговым количеством участников и были сопоставимы по среднему возрасту участников. Между данными группами не было обнаружено значимых различий в уровнях микроРНК плазмы (таблица 2, рисунок 2). В объединенной группе AF_CAD+CAD (20 участников, средний возраст $69,5 \pm 7,6$ лет) средние уровни микроРНК miR-146a-5p, miR-21-5p и miR-320a-3p имели сходные значения с группой AF_НТ. Однако для всех данных микроРНК были статистически значимо выше в группе AF_CAD+CAD по сравнению с CONTR (таблица 1), а для miR-21-5p — также по сравнению с пациентами с НТ.

Относительные уровни микроРНК miR-146a-5p, miR-21-5p и miR-320a-3p коррелировали с возрастом участников исследования — коэффициенты корреляции по Спирману: 0,40, 0,36 и 0,43, соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение

В последние годы достигнут значительный прогресс в идентификации и количественном определении микроРНК, что позволило получить более полное представление о механизмах их действия в норме и при патологии, в т.ч. при ССЗ. Имеющиеся результаты исследовательских работ позволяют утверждать, что микроРНК играют важную роль в гипертрофии и ишемии миокарда [17], а также вносят несомненный вклад в патогенез и особенности течения аритмий. Предполагается, что микроРНК играют ключевую роль в регулировании экспрессии целого ряда генов, которые задействованы в патогенезе ФП [18]. Они также участвуют в формировании воспалительного ответа и в процессах, связанных с повреждениями сосудистого эндотелия и с фиброзом. В настоящее время для ряда микроРНК обнаружена ассоциация их повышенной экспрессии в циркулирующей крови с наличием ФП. “Золотым стандартом” количественного определения микроРНК признана ПЦР в режиме реального времени, которая, благодаря высокой чувствительности, позволяет выявить

микроРНК в малом количестве материала, в частности, в микроРНК, выделенной из плазмы крови.

В представленном исследовании впервые выполнен анализ микроРНК плазмы у пациентов с наличием ФП с подробной оценкой основных преаналитических параметров, необходимых для правильного измерения циркулирующих внеклеточных микроРНК. Полученные с помощью спектрофотометрии и с помощью ПЦР параметры гемолиза использовались как факторы анализа качества образцов плазмы для исключения влияния внутриклеточных микроРНК. Были установлены критерии включения образцов плазмы: HS $< 0,25$ и dCq (miR-23a-3p — miR-451a) < 14 . Соблюдение стандартизованного протокола подготовки плазмы с удалением любых клеточных компонентов — ядерных клеток, тромбоцитов, эритроцитов и клеточного дебриса — имеет решающее значение в исследованиях циркулирующих внеклеточных микроРНК. В данном исследовании использовалось двухступенчатое центрифугирование, что сводит к минимуму уровень контаминации клеточной РНК в образце плазмы, сохраняя профиль циркулирующих внеклеточных микроРНК.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что среди проанализированных циркулирующих микроРНК плазмы повышенный уровень miR-320a-3p независимо ассоциирован с наличием ФП, а повышенные уровни miR-146a-5p и miR-21-5p потенциально ассоциированы как с наличием ФП, так и ИБС.

Как miR-146a-5p, так и miR-21-5p являются одними из наиболее часто упоминаемых микроРНК, уровень которых в плазме или сыворотке повышен у пациентов с ССЗ, в частности, при сердечной недостаточности и ИБС [19]. МикроРНК miR-146a-5p связана с цитокиновым ответом при воспалении и регулирует компоненты NF- κ B сигнального пути, а также вовлечена в патогенез атеросклероза за счет контроля активации и дисфункции эндотелиальных клеток [20]. МикроРНК miR-21-5p также рассматривается как один из ключевых модуляторов патологического процесса (контроль активации и дисфункции эндотелиальных клеток при атеросклерозе), и ее повышенная экспрессия способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [21]. Кроме того, miR-320a-3p также вовлечена в регуляцию атерогенеза и ее уровень в плазме может быть повышен при ИБС [22–25].

Понятно, что причины повышения уровней ряда циркулирующих микроРНК у пациентов с ФП не могут быть однозначно установлены в рамках данного исследования. Тем не менее, с учетом результатов имеющихся ранее публикаций [19, 22, 26], нельзя исключить, что для miR-21-5p, miR-320a-3p, miR-146a-5p потенциальную роль в изменении их содержания в плазме играют процессы,

связанные с эндотелиальной дисфункцией и воспалением. О независимой специфичной ассоциации с ФП можно говорить только для miR-320a-3p.

Следует учитывать некоторые особенности исследования. Прежде всего, стоит обратить внимание на возрастные различия между пациентами представленных групп. Пациенты с ФП были на ~10 лет старше пациентов с ГБ и на 20 лет старше условно здоровых лиц. Это было обусловлено особенностями дизайна исследования: выборки формировались естественным образом на основе случайного распределения пациентов кардиологических клиник в соответствии с критериями включения и исключения. Данные эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость ФП увеличивается, начиная с 60 лет, достигая пика к ~80 годам [27]. В данном исследовании было показано, что уровни ассоциированных с ФП и ИБС микроРНК miR-146a-5p, miR-21-5p и miR-320a-3p в плазме также ассоциированы с возрастом.

Группа пациентов с ФП на фоне ИБС характеризовалась преобладанием лиц мужского пола и лиц с наличием СД 2 типа, а также достоверно

сниженным значением коэффициента гемолиза HS, что могло быть косвенными причинами различий в уровнях экспрессии микроРНК.

Заключение

В представленном исследовании выявлены ассоциации ряда циркулирующих внеклеточных микроРНК при ФП по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с такими частыми ССЗ как АГ и ИБС.

Обнаружены различия в содержании исследуемых микроРНК плазмы (miR-21-5p, miR-320a-3p, miR-146a-5p) у пациентов с ФП, независимо от сопутствующего заболевания (ИБС или ГБ) по сравнению с условно-здоровыми лицами. При этом специфично ассоциированным с ФП среди проанализированных циркулирующих микроРНК плазмы можно считать повышенный уровень miR-320a-3p.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке грантов: РФФИ № 18-54-53036 ГФЕН_а и 18-00-01661 КОМФИ.

Литература/References

1. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly Arrhythmologii*. 2012;9:2:5-13. (In Russ.) Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9:2:5-13.
2. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Hohlunov SM. Role of inflammatory factors in atrial fibrillation. *Cardiologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2015;2(5):43-7. (In Russ.) Рубаненко О. А., Фатенков О. В., Хохлунов С. М. Роль факторов воспаления в развитии фибрилляции предсердий. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;2(5):43-7.
3. Marcelle DS, Alexander HM, et al. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *EP Europace*. 2012;14:810-17. doi:10.1093/europace/eur402.
4. Gareev IF, Beyerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilacticheskaya medicina*. 2018;21(6):142-50. (In Russ.) Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):142-50. doi:10.17116/profmed201821061142.
5. Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):703-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
6. Li Y, Tan W, Ye F, et al. Identification of microRNAs and genes as biomarkers of atrial fibrillation using a bioinformatics approach. *J Intern Med Res*. 2019;47(8):3580-9. doi:10.1177/0300060519852235.
7. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):467. doi:10.1038/nrclinonc.2011.76.
8. Bronze-da-Rocha E. MicroRNAs Expression Profiles in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:985408. doi:10.1155/2014/985408.
9. Romaine SP, Tomaszewski M, Condorelli G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart*. 2015;101(12):921-8. doi:10.1136/heartjnl-2013-305402.
10. Navickas R, Gal D, Laucevičius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovasc Res*. 2016;111(4):322-37. doi:10.1093/cvr/cvw174.
11. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets, and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1073-84. doi:10.1038/aps.2018.30.
12. Wei Z, Bing Z, Shaohuan Q, et al. Expression of miRNAs in plasma exosomes derived from patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2020; 43(12):1450-9. doi:10.1002/clc.23461.
13. Silva AM, Araújo JN, Freitas RC, et al. Circulating MicroRNAs as potential biomarkers of atrial fibrillation. *BioMed Res Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/7804763.
14. Felekis K, Papanephytou C. Challenges in using circulating micro-RNAs as biomarkers for cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):561. doi:10.3390/ijms21020561.
15. Appierto V, Callari M, Cavadini E, et al. A lipemia-independent NanoDrop®-based score to identify hemolysis in plasma and serum samples. *Bioanalysis*. 2014;6(9):1215-26. doi:10.4155/bio.13.344.
16. Blondal T, Nielsen SJ, Baker A, et al. Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. *Methods*. 2013;59(1):S1-6. doi:10.1016/j.ymeth.2012.09.015.
17. Romakina VV, Zhironov IV, Nasonova SN, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *Kardiologiya*. 2018;58(1):66-71. (In Russ.) Ромакина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н. и др. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(1):66-71. doi:10.18087/cardio.2018.110083.
18. Kim GH. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias. *Transl Res*. 2013;161(5):381-92. doi:10.1016/j.trsl.2012.12.004.

19. Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1113-24. doi:10.1093/cvr/cvz302.
20. Sun X, Belkin N, Feinberg MW. Endothelial microRNAs and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(12):372. doi:10.1007/s11883-013-0372-2.
21. Jin H, Li DY, Chernogubova E, et al. Local delivery of miR-21 stabilizes fibrous caps in vulnerable atherosclerotic lesions. *Mol Ther.* 2018;26(4):1040-55. doi:10.1016/j.ymthe.2018.01.011.
22. Chen C, Wang Y, Yang S, et al. MiR-320a contributes to atherogenesis by augmenting multiple risk factors and down-regulating SRF. *J Cell Mol Med.* 2015;19(5):970-85. doi:10.1111/jcmm.12483.
23. Neth P, Nazari-Jahantigh M, Schober A, et al. MicroRNAs in flow-dependent vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2013;99(2):294-303. doi:10.1093/cvr/cvt096.
24. Stather PW, Sylvius N, Wild JB, et al. Differential MicroRNA Expression Profiles in Peripheral Arterial Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(5):490-7. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.000053.
25. Jiang Y, Wang HY, Li Y, et al. Peripheral blood miRNAs as a biomarker for chronic cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2014;4:5026. doi:10.1038/srep05026.
26. Ibragimova AG, Shakhmaeva KR, Stanishevskaya IE, et al. The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):118-25. (In Russ.) Ибрагимова А.Г., Шахмаева Е.Р., Станишевская И.Е. и др. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):118-25. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125.
27. Boriani G, Diemberger I, Martignani C, et al. The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinicians and health care systems. *Eur Heart J.* 2006;27(8):893-4. doi:10.1093/eurheartj/ehi651.

Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа

Елфимова А. Э., Типисова Е. В., Молодовская И. Н., Аликина В. А.

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н. П. Лаврова»
Уральского отделения Российской академии наук. Архангельск, Россия

Цель. Определить степень адаптационного потенциала системы кровообращения у женского населения арктических территорий РФ и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина.

Материал и методы. Обследованы 253 женщины, проживающие на территориях Европейского Севера (Архангельская область) и Азиатского Севера (Ямало-Ненецкий автономный округ), которые были разделены на группы фертильных ($n=58$ и $n=70$, соответственно) и постменопаузальных женщин ($n=59$ и $n=66$, соответственно). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ЛГ), прогестерона, пролактина, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, секс-стероид-связывающего глобулина; в плазме — уровень дофамина. Адаптационный потенциал (АП) рассчитывали по Р. М. Баевскому.

Результаты. Показано значительное напряжение АП среди жительниц Азиатского Севера по сравнению с Европейским Севером: доля лиц с неудовлетворительной адаптацией возрастает с 16% на Европейском Севере до 26% на Азиатском Севере в группе фертильных женщин, а доля лиц со срывом адаптации — с 9 до 23% в группе постменопаузальных женщин. Наиболее сильные взаимосвязи гормональных показателей со степенью АП обнаружены у постменопаузальных женщин: на Европейском Севере напряжение и срыв механизмов адаптации ассоциируются с более высокими уровнями тестостерона при более низких концентрациях фолликулостимулирующего гормона, ЛГ и секс-стероид-связывающего глобулина; на Азиатском Севере срыв адаптации сопряжен с более низкими значениями ЛГ, пролактина, тестостерона и дофамина.

Заключение. Большее напряжение АП, характеризующего состояние адаптации сердечно-сосудистой системы, отмечено среди жительниц Азиатского Севера. Выявлены значимые взаимосвязи функционального состояния системы кровообращения с гормональными показателями. У жительниц Европейского Севера неудовлетворительная адаптация ассоциирована с более андрогенным профилем половых гормонов, у жительниц Азиатского Севера — с более низкими значениями ЛГ, пролактина, тестостерона и дофамина.

Ключевые слова: адаптационный потенциал системы кровообращения, половые гормоны, дофамин, срыв адаптации, Европейский Север, Ямало-Ненецкий автономный округ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Поступила 06/05-2021

Рецензия получена 05/06-2021

Принята к публикации 10/06-2021



Для цитирования: Елфимова А. Э., Типисова Е. В., Молодовская И. Н., Аликина В. А. Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2902. doi:10.15829/1728-8800-2022-2902

Adaptive potential of cardiovascular system and its relationship with sex hormones and dopamine levels in women of Arkhangelsk Oblast and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

Elfimova A. E., Tipisova E. V., Molodovskaya I. N., Alikina V. A.

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research. Arkhangelsk, Russia

Aim. To assess the adaptive potential of cardiovascular system in female population of the Russian Arctic territory and its relationship with sex hormones and dopamine levels.

Material and methods. The study involved 253 women living in European North (Arkhangelsk Oblast) and Asian North (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug), who were divided into groups of fertile ($n=58$

and $n=70$, respectively) and postmenopausal women ($n=59$ and $n=66$, respectively). Enzyme immunoassay of serum was used to determine the levels of follicle-stimulating and luteinizing hormones (LH), progesterone, prolactin, total and free testosterone, estradiol, sex hormone-binding globulin. In plasma, dopamine level was identified. Adaptive potential (AP) was estimated according to R. M. Baevsky method.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Тел.: 7(921) 720-90-22

[Елфимова А. Э.* — к.б.н., с.н.с., лаборатории эндокринологии им. профессора А. В. Ткачёва, ORCID: 0000-0003-2519-1600, Типисова Е. В. — д.б.н., г.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-2097-3806, Молодовская И. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0003-3097-9427, Аликина В. А. — к.б.н., с.н.с. лаборатории, ORCID: 0000-0002-0818-7274].

Results. A significant disadaptation was revealed in residents of Asian North compared to European North as follows: the proportion of persons with poor adaptation increases from 16% in European North to 26% in Asian North in fertile women, while the proportion of persons with adaptation failure increases from 9 to 23% in postmenopausal women. The strongest relationships between hormonal parameters and AP level were found in postmenopausal women: in European North, adaptation impairment is associated with higher levels of testosterone at lower concentrations of follicle-stimulating hormone, LH and sex hormone-binding globulin; in Asian North, adaptation failure is associated with lower values of LH, prolactin, testosterone, and dopamine.

Conclusion. A greater AP impairment, which characterizes cardiovascular system adaptation, was noted among Asian North residents. We revealed significant relationships between cardiovascular function and hormonal parameters. In European North residents, poor adaptation is associated with a more androgenic sex hormone profile, while in Asian North — with lower values of LH, prolactin, testosterone and dopamine.

Keywords: adaptive potential of cardiovascular system, sex hormones, dopamine, adaptation failure, European North, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

Relationships and Activities. The study was carried out within the research topic “Elucidation of modulating effect of catecholamine levels on hormonal profile in humans and aquatic organisms of the European North” (state registration number AAAA-A19-119120990060-0).

Elfimova A. E.* ORCID: 0000-0003-2519-1600, Tipisova E. V. ORCID: 0000-0003-2097-3806, Molodovskaya I. N. ORCID: 0000-0003-3097-9427, Alikina V. A. ORCID: 0000-0002-0818-7274.

*Corresponding author: a.elfimova86@mail.ru

Received: 06/05-2021

Revision Received: 05/06-2021

Accepted: 10/06-2021

For citation: Elfimova A. E., Tipisova E. V., Molodovskaya I. N., Alikina V. A. Adaptive potential of cardiovascular system and its relationship with sex hormones and dopamine levels in women of Arkhangelsk Oblast and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2902. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2902

АД — артериальное давление, АП — адаптационный потенциал, АС — Азиатский Север, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕС — Европейский Север, ЛГ — лютеинизирующий гормон, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, СССГ — секс-стероид-связывающий глобулин, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯНАО — Ямало-Ненецкий автономный округ.

Введение

В настоящее время для определения состояния здоровья различных групп населения внутри популяций используют разнообразные методики оценки состояния адаптации. Одной из наиболее доступных методик является определение адаптационного потенциала (АП) системы кровообращения — простого и эффективного способа оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и ее адаптации [1-3]. Есть сведения о связи этого показателя с рисками развития заболеваний ССС. Установлено, что АП тесно взаимосвязан с индексом SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), отражающим 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4].

В условиях Севера проблема адаптации организма к неблагоприятным внешним условиям не теряет актуальности, а вопросы о гормональных механизмах поддержания АП остаются малоизученными. Ранее рассмотрены взаимосвязи половых гормонов со степенью АП у мужчин Европейского Севера (ЕС) [5], в то время как у женщин рассмотрена взаимосвязь АП только с тиреоидными гормонами [6]. В то же время, известно о широком спектре эффектов, оказываемых половыми гормонами на функциональную активность ССС. Эстрогены обладают кардиопротективными свойствами, влияя непосредственно на сосудистую стенку, а также регулируя транспорт липидов в составе липопротеинов плазмы крови [7]. Поэтому с наступлением менопаузального периода дефицит эстрогенов и возникающая эндотелиальная дисфункция, вероятно, способствуют возрастному

увеличению артериального давления (АД), что в сочетании с различными метаболическими нарушениями приводит к высокой распространенности гипертонии у женщин в постменопаузе [8, 9]. Кроме эстрогенов на ССС оказывают влияние андрогены и прогестерон. Прогестерон способствует снижению пролиферации гладкомышечных клеток коронарных артерий, тонууса артериол, уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [8]. В то время как у мужчин тестостерон оказывает кардиопротективную роль, у женщин в постменопаузе повышенная андрогенность, характеризующаяся высоким уровнем тестостерона и низким уровнем секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), связана с неблагоприятным профилем факторов риска ССЗ [8-15].

Кроме того, в адаптационных реакциях значительная роль принадлежит симпатoadренальной системе, в то же время малоизученным остается участие в них дофамина, который, являясь эндогенным катехоламином, может действовать как аутокринный и паракринный фактор в нейрональных системах, оказывая различные сердечно-сосудистые и почечные эффекты [16]. Дофамин применяется в клинической практике, в низких дозах приводя к расширению сосудов и натрийурезу, а в высоких дозах — к сужению сосудов и повышению АД [17].

Цель настоящего исследования — определить степень АП системы кровообращения у женского населения арктических территорий РФ и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина.

Материал и методы

Работа является фрагментом исследования коллектива авторов совместно с ГКУ ЯНАО “Научный центр изучения Арктики” (г. Надым) под руководством д.м.н. А.А. Лобанова. В ходе нескольких экспедиций были обследованы жители в основном поселковых территорий, входящих в состав Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) с целью изучения различных гормональных и других показателей у населения арктических территорий. Перед экспедициями местные жители оповещались о проведении исследования и приглашались пройти добровольное обследование. Таким образом, в ходе аналитического одномоментного неконтролируемого исследования проанализированы данные 370 жительниц Архангельской области и 389 жительниц ЯНАО. В ходе проверки анкетирования и первичного обследования из выборки были исключены женщины с эндокринной патологией, обострениями хронических заболеваний, принимающие гормональные препараты, женщины перименопаузального периода, кормящие и беременные, а также лица, не указавшие необходимые анкетные данные. В результате в дальнейшее исследование были включены 253 женщины 22–84 лет, родившихся и постоянно проживающих на северных территориях РФ. Ранее были выявлены различия в гормональном профиле жительниц Архангельской области и ЯНАО [18], которые могут быть связаны с особенностями климата, питания, а также генетическими факторами, поэтому обследуемые территории условно разделили на ЕС (n=117) и Азиатский Север (АС) (n=136). Исследуемые районы ЕС (п. Нельмин-Нос Ненецкого автономного округа (67°58' с.ш.), п. Пинега Пинежского района (64°42' с.ш.) Архангельской области, муниципальные образования “Совпольское” (65°17' с.ш.) и “Со-янское” (65°46' с.ш.) Мезенского района Архангельской области) относятся к территориям Арктической зоны РФ и расположены близ границы умеренного и субарктического климатических поясов, районы АС (г. Надым Надымского района (65°32' с.ш.), с. Се-Яха Ямальского района (70°10' с.ш.), п. Гыда Тазовского района (70°53' с.ш.), п. Тазовский Тазовского района (67°27' с.ш.)) входят в состав ЯНАО, расположенного в арктической зоне Западно-Сибирской равнины, и также включены в Арктическую зону РФ. В отличие от ЕС, территория ЯНАО испытывает значительное влияние арктического воздуха, поступающего со стороны Карского моря, в результате чего континентальный субарктический климат АС значительно холоднее и суше [19]. Обследования проводились в весенние месяцы (средняя продолжительность светового дня в периоды обследований на ЕС составила 13 ч 34 мин, на АС — 14 ч 34 мин) при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1964 г с изменениями и дополнениями 2013 г, одобрения Комиссии по биомедицинской этике при Институте физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН (протокол № 2 от 04.11.2016). От всех обследуемых лиц было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Учитывая возрастные изменения гормонального статуса, всех женщин разделили на группы фертильных женщин (с сохраненным менструальным циклом) — 58 и 70 жительниц ЕС и АС, соответственно, и постменопаузальных женщин (с отсутствием менструальной

функции не <2 лет) — 59 и 66 жительниц ЕС и АС, соответственно. Длительность менопаузы составила, в среднем, 8,5 лет для жительниц ЕС и 9,3 года — для жительниц АС (p=0,756). Диагноз артериальная гипертензия указали в анкетных данных 16% (9/58) фертильных жительниц и 58% (34/59) постменопаузальных жительниц ЕС и 21% (15/70) фертильных жительниц и 73% (48/66) постменопаузальных жительниц АС. В большинстве случаев при наличии диагноза проводилась медикаментозная коррекция.

Оценка гормонального фона проводилась методом иммуноферментного анализа на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (HumanGmbH, Германия). В сыроворотке крови наборами фирм ООО “Хема-Медика” (Россия), Human GmbH (Германия), DRG (Германия) определяли уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), прогестерона, пролактина, общих и свободных фракций тестостерона, эстрадиола, CCCG; в плазме — уровень дофамина (фирма LDN, Германия).

АП рассчитывался по формуле Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой [1]: $АП = 0,011(ЧСС) + 0,014(САД) + 0,008(ДАД) + 0,014(В) + 0,009(МТ) - 0,009(Р) - 0,27$, где АП — степень АП, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, В — возраст (лет), МТ — масса тела (кг), Р — рост (см). По результатам расчетов оценивали степень АП: 1) хорошая адаптация (АП <2 усл. ед.); 2) удовлетворительная адаптация (АП =2,10 усл. ед.) — достаточные функциональные возможности системы кровообращения; 3) функциональное напряжение механизмов адаптации (АП =2,11–3,20 усл. ед.); 4) неудовлетворительная адаптация (АП =3,21–4,30 усл. ед.) — снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной, приспособляемой реакцией к нагрузкам; 5) срыв адаптации (АП >4,30 усл. ед.) — резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва механизмов адаптации целостного организма.

Статистическая обработка проведена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с частичной асимметрией рядов распределения использовали методы непараметрической статистики. Данные для выборок представлены в виде медиан (Me) с процентильным интервалом (10%; 90%). Для оценки различий между группами использовали Н-тест Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости для сравнения трех групп принимали равным 0,017 ($p=1-0,95^{1/3}=1-0,983=0,017$). Взаимосвязь показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

У фертильных женщин ЕС и АС медиана значений АП составила 2,7 усл. ед. (таблица 1), что соответствует функциональному напряжению механизмов адаптации. Для постменопаузальных женщин значения этого показателя оставили 3,5 и 3,8 усл. ед., соответственно, что соответствует неудовлетворительной адаптации. Причем, значения АП

Таблица 1

АП, антропометрические характеристики и уровень функционального состояния ССС в исследуемых группах, Ме (10%; 90%)

Показатели	Группа 1	Группа 2	p	Группа 3	Группа 4	p
возраст, лет	39 (25; 47)	35 (25; 47)	>0,05	57 (50; 72)	56 (51; 67)	>0,05
рост, см	161 (152; 170)	155 (146; 164)	<0,0001	158 (146; 167)	150 (147; 157)	<0,0001
вес, кг	72 (53; 98)	60 (43; 84)	<0,0001	79 (60; 104)	63 (45; 82)	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,9 (21,5; 37,3)	24,6 (18,7; 33,2)	0,012	31,3 (23,1; 38,7)	27,6 (20,3; 35,6)	0,0006
САД, мм рт.ст.	126 (103; 156)	115 (100; 144)	0,019	151 (116; 191)	137 (110; 178)	0,005
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 97)	79 (64; 93)	>0,05	91 (75; 114)	85 (73; 100)	0,034
ЧСС, уд./мин	76 (62; 91)	76 (63; 87)	>0,05	71 (58; 86)	72 (63; 84)	>0,05
АП, усл. ед.	2,70 (2,09; 3,67)	2,73 (2,06; 3,79)	>0,05	3,46 (2,64; 4,29)	3,8 (2,86; 4,88)	0,014

Примечание: 1 — фертильные жительницы ЕС, 2 — фертильные жительницы АС, 3 — постменопаузальные жительницы ЕС, 4 — постменопаузальные жительницы АС, p — уровень значимости различий между группами, ИМТ — индекс массы тела. АП — адаптационный потенциал, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Уровни гормонов у постменопаузальных женщин в группах с разной степенью АП, Ме (10%; 90%)

Показатель	Степень АП			p	Степень АП			p
	3 (n=18)	4 (n=36)	5 (n=5)		3 (n=13)	4 (n=38)	5 (n=15)	
	ЕС				АС			
Возраст, лет	54 (47; 70)	58 (52; 74)	60 (50; 65)	p>0,1	56 (50; 61)	55 (50; 67)	59 (56; 71)	p ₃₋₅ =0,017 p ₄₋₅ =0,002
АП, усл. ед.	2,87 (2,46; 3,08)	3,55 (3,29; 4,20)	4,84 (4,48; 5,36)	p ₃₋₄ <0,0001 p ₃₋₅ =0,0009 p ₄₋₅ =0,0003	2,86 (2,28; 3,16)	3,79 (3,27; 4,18)	4,87 (4,33; 5,66)	p ₃₋₄ <0,0001 p ₃₋₅ =0,0008 p ₄₋₅ <0,0001
ФСГ, 10-150 МЕ/л	71,61 (48,45; 95,93)	44,81 (31,59; 83,43)	33,5 (18,95; 68,0)	p ₃₋₄ =0,014 p ₃₋₅ =0,017	61,85 (45,18; 78,93)	62,22 (8,03; 91,79)	75,15 (2,55; 90,55)	p>0,1
ЛГ, 5-57 МЕ/л	34,25 (22,18; 69,64)	24,61 (17,14; 32,08)	18,54 (13,11; 21,1)	p ₃₋₄ =0,012 p ₃₋₅ =0,008 p ₄₋₅ =0,016	24,37 (14,44; 34,51)	21,23 (9,68; 32,65)	18,68 (2,52; 28,33)	p ₃₋₅ =0,011 p ₄₋₅ =0,017
Прогестерон, <2,3 нмоль/л	4,57 (2,40; 11,40)	5,60 (0,91; 7,63)	5,23 (0,46; 10,74)	p>0,1	3,39 (1,84; 6,63)	3,82 (1,52; 10,52)	4,43 (2,16; 5,82)	p>0,1
Пролактин, 1,9-26,4 нмоль/л	11,94 (6,78; 49,70)	9,90 (5,05; 17,5)	12,75 (7,46; 13,5)	p>0,1	15,98 (11,7; 26,64)	9,67 (6,72; 24,27)	11,2 (8,55; 19,7)	p ₃₋₄ =0,015 p ₃₋₅ =0,017
Тестостерон, <2,78 нмоль/л	1,51 (0,90; 2,51)	1,64 (0,88; 2,51)	2,32 (1,8; 2,79)	p ₄₋₅ =0,017	1,57 (0,94; 3,17)	0,9 (0,42; 1,68)	1,01 (0,61; 2,25)	p ₃₋₄ =0,016
Свободный тестостерон, 0,1-1,7 пг/мл	0,86 (0,80; 1,82)	1,22 (0,21; 2,88)	1,7 (0,7; 7,95)	p>0,1	0,46 (0,26; 0,84)	0,67 (0,16; 2,14)	1,12 (0,38; 3,61)	p>0,1
Эстрадиол, <0,3 нмоль/л	0,13 (0,09; 0,36)	0,15 (0,08; 0,32)	0,23 (0,08; 0,45)	p>0,1	0,20 (0,06; 0,23)	0,13 (0,09; 0,26)	0,19 (0,12; 0,22)	p>0,1
СССГ, 15-120 нмоль/л	77,29 (37,21; 101,4)	53,13 (38,8; 112,75)	43,11 (18,8; 44,48)	p ₄₋₅ =0,05	158,47 (50,66; 294,9)	110,30 (45,43; 225,04)	81,10 (65,2; 203,97)	p>0,1
Дофамин, <0,653 нмоль/л	0,42 (0,0; 0,71)	0,48 (0,31; 0,57)	0,36 (0,0; 3,57)	p>0,1	0,35 (0,18; 0,77)	0,36 (0,0; 0,69)	0,17 (0,0; 0,42)	p ₃₋₅ =0,012

Примечание: Ме — медиана значений признака; (10%; 90%) — перцентильный интервал; p — уровень значимости различий. АП — адаптационный потенциал, АС — Азиатский Север, ЕС — Европейский Север, ЛГ — лютеинизирующий гормон, СССР — секс-стероид-связывающий глобулин, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

в данной группе женщин, проживающих на АС, значимо выше, чем у жительниц ЕС. При этом, на АС обследуемые группы женщин, как фертильного, так и постменопаузального периодов, имеют более низкий рост, массу тела и САД, у постменопаузальных женщин также ниже значения ДАД.

Среди женщин репродуктивного возраста, проживающих на ЕС, 3% (2/58) имеют хорошую адаптацию системы кровообращения, 81% (47/58) испытывают функциональное напряжение механизмов адаптации и 16% (9/58) имеют неудовлетворительную адаптацию. На АС хорошую адаптацию

системы кровообращения имеют 9% (6/70) фертильных женщин, 63% (44/70) испытывают функциональное напряжение механизмов адаптации, 26% (18/70) имеют неудовлетворительную адаптацию и у 3% (2/70) лиц зарегистрирован срыв адаптации.

Среди постменопаузальных женщин обоих регионов лиц с хорошей или удовлетворительной адаптацией системы кровообращения не выявлено. При этом на ЕС функциональное напряжение механизмов адаптации характерно для 31% (18/59) обследованных, неудовлетворительная адаптация — для 61% (36/59) лиц, а срыв адаптации отмечен у 9% (5/59) женщин. На АС доли, соответственно, составили: 20% (13/66), 57% (38/66) и 23% (15/66).

У фертильных женщин ЕС не обнаружено значимых различий между уровнями гормонов в зависимости от степени АП. У жительниц АС значительно ниже уровни пролактина в группе лиц с неудовлетворительной адаптацией — 14,00 (7,72; 31,44), по сравнению с группой функционального напряжения — 20,08 (8,51; 46,41) ($p=0,016$).

У постменопаузальных женщин ЕС с неудовлетворительной адаптацией и срывом адаптации, по сравнению с группой функционального напряжения, значительно ниже концентрации ФСГ и ЛГ, а содержание тестостерона при срыве адаптации выше, чем при неудовлетворительной адаптации (таблица 2). При этом обнаружена тенденция к снижению уровня СССГ в группе со срывом адаптации, хотя различия не достигли критического уровня значимости. У постменопаузальных женщин АС с неудовлетворительной адаптацией ниже значения пролактина и тестостерона, по сравнению с лицами, испытывающими функциональное напряжение механизмов адаптации. Срыв адаптации сопровождается сниженными концентрациями ЛГ, по сравнению с группами функционального напряжения и неудовлетворительной адаптации, а также более низким содержанием дофамина и пролактина, по сравнению с группой функционального напряжения механизмов адаптации.

В результате корреляционного анализа у фертильных женщин ЕС установлены положительные взаимосвязи показателей АП с уровнями свободного тестостерона ($r=0,47$; $p=0,022$), а у фертильных женщин АС — отрицательные взаимосвязи значений АП с уровнями эстрадиола ($r=-0,37$; $p=0,014$) и пролактина ($r=-0,29$; $p=0,02$). У постменопаузальных женщин ЕС значения АП отрицательно коррелируют с уровнями ФСГ ($r=-0,56$; $p=0,002$) и ЛГ ($r=-0,67$; $p<0,001$). Кроме того, содержание СССГ отрицательно связано с показателями ДАД ($r=-0,49$; $p=0,022$). На АС у постменопаузальных женщин обнаружены отрицательные взаимосвязи показателей АП с концентрациями ЛГ ($r=-0,42$; $p=0,001$) и дофамина ($r=-0,28$; $p=0,04$).

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что для большинства женщин репродуктивного возраста обоих регионов характерно функциональное напряжение механизмов адаптации системы кровообращения. Однако доля лиц с неудовлетворительной адаптацией среди жительниц АС выше, в единичных случаях даже зафиксирован срыв адаптации, что не отмечено на ЕС. Таким образом, у жительниц АС уже в молодом возрасте наблюдается большее напряжение системы кровообращения.

Ранее нами было показано повышенное содержание тестостерона в крови фертильных женщин ЕС [18]. В настоящем исследовании обнаружены положительные взаимосвязи уровня свободного тестостерона со значениями АП, что позволяет предположить участие андрогенов у женщин репродуктивного возраста в адаптации ССС.

На АС неудовлетворительная адаптация системы кровообращения у фертильных женщин связана с более низкими значениями пролактина, что подтверждается отрицательной взаимосвязью этих показателей. Кроме того, наличие отрицательной связи эстрадиола с показателями АП также свидетельствует о возможном вкладе половых гормонов фертильных женщин в формирование АП.

С наступлением периода постменопаузы адаптивные резервы ССС снижаются, что проявляется в повышении доли лиц с напряжением и срывом адаптации; кроме того, наблюдаются наиболее выраженные гормональные изменения при нарастании степени АП у женщин обоих регионов. У представительниц ЕС высокие значения АП, соответствующие неудовлетворительной адаптации ССС и срыву адаптации, ассоциированы со значительно сниженными концентрациями ФСГ и ЛГ, что подтверждается отрицательными связями уровней данных гормонов с показателями АП. Исследования последних лет показывают, что низкие уровни ФСГ могут быть биомаркером риска ССЗ [20], а также могут увеличивать вероятность развития кардиометаболического риска и метаболического синдрома у женщин в постменопаузе [21].

Примечательно, что с нарастанием степени АП у постменопаузальных женщин ЕС отмечено некоторое снижение СССГ на фоне более высоких концентраций тестостерона. Уровни свободного тестостерона также более высокие, но различия статистически незначимы. Наблюдаемая картина изменений гормонального профиля, по нашему мнению, неблагоприятна для ССС и согласуется с данными ряда других исследований, в которых более андрогенный профиль половых гормонов с более низким уровнем СССГ был связан с риском развития ССЗ у женщин в постменопаузе, включая более высокий уровень инсулина, глюкозы на-

тошак, ряд показателей гемостаза, противовоспалительных маркеров и неблагоприятный профиль липидов [10, 11, 13]. Предполагается, что СССГ может косвенно влиять на риск ССЗ, модулируя биологические эффекты тестостерона, или оказывать более прямые эффекты через свой собственный рецептор [12], регулируя действие половых стероидов на уровне клеток-мишеней. Кроме присутствия мембранного рецептора СССГ в репродуктивных органах, показано наличие внутренней экспрессии андроген-связывающего белка (аналога СССГ) в сердце человека [22].

Таким образом, выявленные гормональные изменения, сопровождающие срыв адаптации у постменопаузальных жительниц ЕС (более низкие уровни ФСГ и СССГ при повышенном содержании тестостерона), можно рассматривать как предикторы развития ССЗ.

Среди жительниц АС выявлен большой процент лиц с неудовлетворительной адаптацией и срывом адаптации, что, в свою очередь, может указывать на более высокие риски развития ССЗ. При этом не выявлено таких неблагоприятных изменений половых гормонов, как на ЕС. Однако изменение уровней пролактина и тестостерона отмечаются уже на стадии неудовлетворительной адаптации, а также показаны более низкие значения ЛГ при срыве адаптации. Женщины данного региона в настоящем исследовании в основном относились к коренному населению (94% обследуемых), в отличие от жительниц ЕС, большая часть которых относилась к местному европеоидному населению (70% обследуемых). Несмотря на то, что коренное население адаптировано к среде обитания, некоторые исследования отмечают рост в последние годы заболеваемости артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца среди коренных народов Севера, а также напряжение адаптационных механизмов и увеличение частоты метаболических расстройств среди женского населения. Авторы связывают это с отходом коренных жителей от исторически сложившихся традиционных особенностей образа жизни и питания [23, 24]. Кроме того, ранее были показаны более низкие уровни общих и свободных фракций тестостерона при значительно более высоких концентрациях СССГ у представительниц АС, по сравнению с жительницами ЕС, в период постменопаузы [18]. Возможно, такие особенности андрогенного профиля не приводят к выраженным изменениям половых гормонов при нарастании напряжения адаптационных механизмов. В то же

время, можно заметить, что при повышении степени АП, наряду с более низким содержанием тестостерона, наблюдаются более высокие значения свободного тестостерона при более низких уровнях СССГ, которые, однако, не достигают критического уровня значимости.

Хотелось бы отметить значимое снижение содержания дофамина при срыве адаптации в данной группе обследуемых. Известно, что половые гормоны играют важную роль в контроле функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы через медиаторные системы центральной нервной системы. Поэтому изменение гормонального статуса негативно отражается на функциональном состоянии моноаминэргических систем мозга и крови [25, 26]. Найдены сведения о повышении уровня норадреналина и снижении содержания дофамина в постменопаузе [25]. Снижение содержания в гипоталамусе дофамина, в свою очередь, приводит к вегетососудистым реакциям, что проявляется вегетативными кризами и повышением АД [27]. В настоящем исследовании связи дофамина и АД не обнаружено, но отрицательная взаимосвязь уровней дофамина с показателями АП указывает на его возможную роль в формировании адаптации ССС у постменопаузальных женщин АС.

Таким образом, на АС срыв адаптации системы кровообращения у постменопаузальных женщин ассоциирован с более низкими значениями ЛГ, пролактина, тестостерона и дофамина, однако нельзя исключить, что другие показатели будут оказывать более весомое влияние на ССС в данной группе лиц.

Заключение

Большее напряжение АП, характеризующего состояние адаптации ССС, отмечено среди жительниц АС. Выявлены значимые взаимосвязи функционального состояния системы кровообращения с гормональными показателями. У жительниц ЕС неудовлетворительная адаптация ассоциирована с более андрогенным профилем половых гормонов, у жительниц АС — с более низкими значениями ЛГ, пролактина, тестостерона и дофамина.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР “Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера” (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Литература/References

1. Baevsky RM. Predicting conditions on the verge of norm and pathology. M.: Book on Demand, 2014. p. 295. (In Russ.) Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Книга по Требованию, 2014. 295 с. ISBN: 978-5-458-39258-7.
2. Kapilevich LV, Krivoschekov SG. Infringements of a Functional Condition of an Organism Shift-Workers in the Conditions of the North and Its Correction. Human Physiology. 2016;42(2):83-91. (In Russ.) Капилевич Л.В., Кривошеков С.Г. Нарушения функционального состояния организма вахтовых рабочих в условиях Севера и его коррекция. Физиология человека. 2016;42(2):83-91. doi:10.7868/S0131164616020077.
3. Bisakajev SG, Abikenova SH, Bekeeva SA, et al. Adaptive capacity of workers depending on working conditions by industry of the republic of Kazakhstan. Journal of Contemporary Issues in Business and Government. 2020;26(1):176-81. doi:10.47750/cibg.2020.26.01.023.
4. Shpagina LA, Vorob'ev VA, Smirnova IN, et al. Prenosologic criteria of health disorders and cardiovascular risk factors in workers engaged into nuclear industry. Occupational medicine and industrial ecology. 2016;2:29-33. (In Russ.) Шпагина Л.А., Воробьев В.А., Смирнова И.Н. и др. Донозологические критерии нарушения здоровья и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников предприятия атомной промышленности. Медицина труда и промышленная экология. 2016;2:29-33.
5. Molodovskaya IN. Functional state of the hypothalamus-pituitary-gonad axis in healthy men with various adaptation potential. Clinical laboratory diagnostics. 2021;66(1):10-4. (In Russ.) Молодовская И.Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у здоровых мужчин с разным адаптационным потенциалом. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(1):10-4. doi:10.18821/0869-2084-2021-66-1-10-14.
6. Dubinin KN, Tipisova EV. Role of hormones of the hypophysis — thyroid gland system in providing adaptable potential at women of Far North. Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2012;14(5)(2):330-2. (In Russ.) Дубинин К.Н., Типисова Е.В. Роль гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в обеспечении адаптационного потенциала женщин Крайнего Севера. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012;14(5)(2):330-2.
7. Narzullaeva AR, Rakhimov ZY, Muradov AM, et al. Influence sex steroid hormones on the cardiovascular system of women. Nauchno-prakticheskiy zhurnal TИPPMK. 2014;1:55-60. (In Russ.) Нарзуллаева А.Р., Рахимов З.Я., Мурадов А.М. и др. Влияние половых стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему женщин. Научно-практический журнал ТИППМК. 2014;1:55-60.
8. Zaydieva YaZ. Arterial hypertension in women in menopause: the role of sex hormones deficiency. Medical alphabet. 2013;2:16-23. (In Russ.) Зайдиева Я.З. Артериальная гипертензия у женщин в климактерии: роль дефицита половых гормонов. Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ. 2013;2:16-23.
9. Serezhina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3710. (In Russ.) Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710.
10. Mathews L, Subramanya V, Zhao D, et al. Endogenous Sex Hormones and Endothelial Function in Postmenopausal Women and Men: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(7):900-9. doi:10.1089/jwh.2018.744.
11. Wang L, Szklo M, Folsom AR, et al. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;224(1):228-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005.
12. Brand J, van der Schouw Y. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. Int J Impot Res. 2010;22:91-104. doi:10.1038/ijir.2009.64.
13. Madsen TE, Luo X, Huang M, et al. Circulating SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) and Risk of Ischemic Stroke: Findings From the WHI. Stroke. 2020;51(4):1257-64. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028905.
14. Jaspers L, Dhana K, Muka T, et al. Sex Steroids, Sex Hormone-Binding Globulin and Cardiovascular Health in Men and Postmenopausal Women: The Rotterdam Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2844-52. doi:10.1210/jc.2016-1435.
15. Glisic M, Rojas LZ, Asllanaj E, et al. Sex steroids, sex hormone-binding globulin and levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in postmenopausal women. Int J Cardiol. 2018;26:189-95. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.008.
16. Yamaguchi T, Sumida TS, Nomura S, et al. Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure. Nat Commun. 2020;11(1):4364. doi:10.1038/s41467-020-18128-x.
17. Amin A, Maleki M. Positive inotropes in heart failure: a review article. Heart Asia. 2012;4(1):16-22. doi:10.1136/heartasia-2011-010068.
18. Elfimova AE, Tipisova EV, Molodovskaya IN et al. Sex hormones concentrations at different dopamine levels among women in the Russian Arctic. Human Ecology. 2020;4:19-25. (In Russ.) Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Молодовская И.Н. и др. Содержание половых гормонов при разном уровне дофамина у женщин Арктической зоны Российской Федерации. Экология человека. 2020;4:19-25. doi:10.33396/1728-0869-2020-4-19-25.
19. Gorenko IN, Tipisova EV, Popkova VA, et al. Ratios of the Hormones of the Pituitary–Thyroid Axis, Dopamine and cAMP in Residents of the European and Asian North of Russia. Journal of Medical and Biological Research. 2019;7(2):140-50. (In Russ.) Горенко И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А. и др. Соотношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамина и цАМФ у жителей Европейского и Азиатского Севера. Журн. мед.-биол. исследований. 2019;7(2):140-50. doi:10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.140.
20. Wang N, Shao H, Chen Y, et al. Follicle-Stimulating Hormone, Its Association with Cardiometabolic Risk Factors, and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e005918. doi:10.1161/JAHA.117.005918.
21. Jung ES, Choi EK, Park BH, et al. Serum Follicle-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Post-Menopausal Korean Women. J Clin Med. 2020;9(4):1161. doi:10.3390/jcm9041161.

22. Schock HW, Herbert Z, Sigusch H, et al. Expression of androgen-binding protein (ABP) in human cardiac myocytes. *Horm Metab Res.* 2006; 38(4):225-9. doi:10.1055/s-2006-925331.
23. Petrova PG. Ecological and physiological aspects of human adaptation to the conditions of the North. *Vestnik Severo-Vostochnogo Federal'nogo universiteta imeni M. K. Ammosova. Seriya: Meditsinskie nauki.* 2019;2(15):29-38. (In Russ.) Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера. *Вестник Северо-Восточного Федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.* 2019;2(15):29-38. doi:10.25587/SVFU.2019.2(15).31309.
24. Fedorova VI, Klimova TM, Baltakhinova ME, et al. Functional Status of the Cardiovascular System and Metabolic Disorders among Indigenous Population of Republic of Sakha (Yakutia). *Human Ecology.* 2016;5:44-9. (In Russ.) Федорова В.И., Климова Т.М., Балтахинова М.Е. и др. Функциональное состояние системы кровообращения и метаболические нарушения в коренной популяции Республики Саха (Якутия). *Экология человека.* 2016;5:44-9. doi:10.33396/1728-0869-2016-5-44-49.
25. Trachuk YuS, Bushtyreva IO. Disruption of the homeostatic mechanisms in patients after bilateral ovariectomy. *Kuban scientific medical bulletin.* 2009;3(108):129-32. (In Russ.) Трачук Ю.С., Буштырева И.О. Нарушение гомеостатических механизмов у пациенток, перенесших билатеральную овариозектомию. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009;3(108):129-32.
26. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015;9:9-37. doi:10.3389/fnins.2015.00037.
27. Tolstov SN, Mychka VB. Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(3):72-5. (In Russ.) Толстов С.Н., Мычка В.Б. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;3:72-5. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-72-75.

Комментарии к разделу “Оценка сердечно-сосудистого риска” в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года

Шальнова С. А.

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

В статье обсуждается новый подход к оценке сердечно-сосудистого риска в клинической практике, представленный в Европейских рекомендациях 2021г. Предложены две новые шкалы риска SCORE2 и SCORE2-OP, подвергшиеся существенной переработке и требующие значительных изменений в практике первичного звена здравоохранения. Высказывается мнение, что в настоящих условиях их внедрение в практику преждевременно, поскольку система здравоохранения не готова к обновлению, и необходимо время для адаптации к условиям практического здравоохранения, пересмотр условий диспансеризации и профилактических осмотров, что потребует финансовых затрат. Следует серьезно отнестись к работе над внедрением рекомендаций, чтобы не причинить вреда существующей системе оказания медицинской профилактической помощи.

Ключевые слова: SCORE 2, SCORE2-OP, ХС нелВП, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Автор благодарит доктора физико-математических наук, профессора кафедры теории вероятностей МГУ им. М. В. Ломоносова Яровую Е. Б. за активное обсуждение работы.

Поступила 28/12-2021

Рецензия получена 28/12-2021

Принята к публикации 30/12-2021



Для цитирования: Шальнова С.А. Комментарии к разделу “Оценка сердечно-сосудистого риска” в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3171. doi:10.15829/1728-8800-2022-3171

Comments on the section “Cardiovascular risk estimation” in the 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Shalnova S. A.

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

The article discusses a new approach to assessing cardiovascular risk in clinical practice, presented in the European guidelines 2021. Two novel risk charts (SCORE2 and SCORE2-OP) have been proposed that have undergone significant revision and require significant changes in primary care practice. It has been suggested that in modern conditions their practical introduction is premature, since the healthcare system is not ready for renewal. Therefore, time is needed to adapt it to the practical healthcare conditions and to revise the medical screening protocols, which will require financial costs. The implementation of these recommendations should be taken responsibly so as not to harm the existing system of preventive care.
Keywords: SCORE 2, SCORE2-OP, non-HDL cholesterol, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The author appreciates the Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor of the Department of Probability

Theory of Lomonosov Moscow State University Yarova E. B. for an active discussion of the work.

Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

Corresponding author:
svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 28/12-2021

Revision Received: 28/12-2021

Accepted: 30/12-2021

For citation: Shalnova S. A. Comments on the section “Cardiovascular risk estimation” in the 2021 European Society of Cardiology guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3171. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3171

ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечные точки, ЛВП — липопротеины высокой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС нелВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE2 — Systematic COronary Risk Evaluation (для лиц 40-69 лет), SCORE2-OP — Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons (оценка коронарного риска у пожилых).

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483].

Одним из важнейших достижений эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является открытие их многофакторной природы и представление многофакторной модели суммарного или общего риска [1]. У условно здоровых людей сердечно-сосудистый риск (ССР) рассматривается как результат множественных взаимодействий факторов риска (ФР), и эта “многофакторность” является основой профилактики ССЗ. Оценка суммарного риска занимает ключевое место в Европейских рекомендациях, начиная с 2003г, когда впервые была представлена прогностическая модель SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [2], разработанная для европейских стран различного уровня риска и построенная на основе конечных точек (КТ) — фатальных ССЗ, включавших все известные ССЗ атеросклеротического генеза, в т.ч. аневризму брюшной аорты.

Шкала SCORE — гибкая система оценки общего риска, ставшая привычной, знакома каждому врачу. Удобна тем, что при невозможности достижения нормализации показателя риска за счет коррекции какого-либо одного фактора, можно попытаться воздействовать на другие факторы, что также может привести к снижению суммарного риска. Например, не стоит забывать, что отказ от курения снижает риск на 50%.

В 2021г эксперты Европейского общества кардиологов представили обновленное руководство по профилактике ССЗ в клинической практике, которое рекомендует новые подходы к оценке общего риска у лиц разного возраста: SCORE2 для лиц 40-69 лет и SCORE2-OP (Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons, оценка коронарного риска у пожилых) для лиц ≥ 70 лет [3]. Такое существенное обновление основного инструмента оценки риска вызывает большой интерес многих специалистов.

Позволим себе несколько комментариев по этому поводу.

Первое, вместо общего холестерина (ХС) рекомендуется использовать ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (ХС неЛВП). Против этого трудно возражать, настолько современнее и точнее, с точки зрения специалистов, использование ХС неЛВП, особенно при метаболических нарушениях. Однако следует заметить, что в Российской Федерации определение уровня ХС ЛВП не входит в число показателей, включенных в протокол диспансеризации и профилактических осмотров и, следовательно, выполняемых бесплатно, поэтому прежде необходимо решить вопрос о дополнительном финансировании для определения анализов. Кроме того, следует иметь в виду точность количественного определения ХС ЛВП, если анализ проводится где-нибудь вдали от областного центра, и как потом вычис-

лять ХС неЛВП, учитывая, что по умолчанию он не определяется, пока нет стандартного подхода для вычисления разницы между уровнями ХС и ХС ЛВП.

Второе, были изменены КТ, относительно которых оценивается риск. Теперь это не только смерть от ССЗ, но и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), и инсульт. В предыдущей версии рекомендаций 2016г эксперты весьма убедительно рекомендовали использовать только фатальные КТ, поскольку “показатели нефатальных событий во многом зависят от критериев их оценки и используемых методов [4]. “Крайне важно, что показатели смертности позволяют проводить повторную калибровку системы оценки риска с учетом временных трендов сердечно-сосудистой смертности. Любая система оценки риска будет завышать риск в странах, в которых смертность снизилась, и занижать риск в тех странах, где смертность выросла. Такая рекалибровка невозможна для нефатальных событий”. Именно по этой причине для европейских стран были созданы свои модели, рассчитывающие риск смерти от ССЗ (SCORE), из-за множества различий в системах здравоохранения стран европейского региона.

Естественно, риск общих фатальных и нефатальных событий выше, чем при учете только смертельных случаев. “Данные SCORE свидетельствуют о том, что общий риск сердечно-сосудистых событий (ССС) в ~ 3 раза превышает риск фатальных ССЗ у мужчин, т. е. риск SCORE фатального ССЗ, равного 5%, у мужчин соответствует риску СССР (фатального и нефатального), равному 15% ($5 \times 3 = 15$). Коэффициент умножения составляет ~ 4 для женщин и чуть < 3 у пожилых, у которых первое событие с большей вероятностью станет фатальным” [4].

Безусловно, добавление ИМ и инсульта в число КТ увеличивает численность когорты и, соответственно, точность оценки риска. Поэтому третье, в новых рекомендациях предложено использовать в качестве КТ и фатальные ССЗ, и наиболее драматичные нефатальные показатели: ИМ и инсульт, что позволило разделить страны, входящие в Европейское общество кардиологов, на 4 группы по уровню риска: низкий, средний (умеренный), высокий и очень высокий. Видимо, за прошедшие 5 лет гетерогенность стран Европейского региона по уровню смертности сильно выросла, поскольку в предыдущей версии рекомендаций было только две градации: страны низкого и высокого риска. Возможно, это связано с увеличением числа КТ за счет разницы в смертности от ССЗ и заболеваемости ИМ и/или инсультом. Российская Федерация по этим критериям, безусловно, относится к числу стран очень высокого риска, что может привести к новым проблемам.

Хотелось бы добавить еще одно практическое обстоятельство, которое вызывает опасение: это “покраснение” шкалы SCORE, означающее, что практически все пациенты относятся к категории очень высокого риска. В этом случае непонятно что делать, например, пятидесятилетним, если у них нормальный липидный профиль, они не курят и единственный “рискованный” показатель — это возраст, как же “помолодеть?”. Видимо поэтому исчезло упоминание о сердечно-сосудистом возрасте или (возрастном риске). Для Европы это не так важно, поскольку смертность от ССЗ и заболеваемость ИМ и инсультом в Евросоюзе существенно ниже по сравнению с Россией, и большинство стран относятся к категории низкого и умеренного риска. Но какова должна быть тактика врача в странах, относящихся к высокому и очень высокому риску?

То же касается шкалы для пожилого населения (SCORE2-OP), в которой возрастные значения абсолютного риска продолжены до 90 лет, что вызывает некоторые сомнения с практической точки зрения. Все наши пожилые пациенты, которым надлежит измерить риск с помощью SCORE2-OP, по определению не должны иметь ССЗ атеросклеротического генеза, сахарного диабета и хронических болезней почек разной степени тяжести, а риск должен определяться по уровню систолического артериального давления (САД), уровню ХС неЛВП, статусу курения, полу и возрасту, входящих в модель. Предположим, что некоторое количество такого населения найдется. Но независимо от этих характеристик у всех наших “практически здоровых” пациентов будет регистрироваться очень высокий ССР (рисунок 1). Например, в возрастной группе 70–74 года у некурящих женщин с наименьшим уровнем ХС неЛВП и САД общий риск составил 26%, а у мужчин с идентичными показателями — 25%. Какова должна быть тактика врача в этих условиях? В рекомендациях 2021г указано, что у пожилых >70 лет очень высокий риск начинается уже с 15%. В нашем же примере наименьший риск начинается с 25% у мужчин и 26% у женщин. Очевидно, что прямое воздействие на уровни риска невозможно. Значит, нужно принимать во внимание какие-то иные обстоятельства: конкурирующие риски? Другие поведенческие ФР, кроме курения? Иными словами, искать другие факторы, влияющие на риск. В то же время, согласно таблице SCORE2-OP, в настоящее время определение абсолютного риска у лиц ≥70 лет, не столь уж важно, они все относятся к очень высокому риску, даже если у них нет ФР, способствующих развитию ССЗ. Осмелюсь спросить, насколько важно знать, что у мужчины 70 лет, некурящего, с нормальным уровнем ХС неЛВП и САД, ССР составляет 25%, а у мужчины 80 лет с идентичным профилем —

38%. Конечно, 25% в ~1,5 раза меньше, чем 38%, но ведь оба случая относятся к чрезвычайно высокому риску, и каковы должны быть рекомендации врача? Можно ли снизить данный уровень ССР и как?

Безусловно, необходимо повышать уровень физической активности, бороться с ожирением и депрессией, регулировать питание, повышать значимость здорового образа жизни, исследовать состояние сосудистой стенки и т.д. Но обнаружить изменение результатов оценки индивидуального риска пациента из нашего примера можно только в случае, если удастся снизить средний популяционный риск за счет снижения КТ и снижения ФР на уровне популяции. А этот алгоритм, на наш взгляд, пока недостаточно разработан, хотя подходы к популяционной профилактике нашли отражение в новых рекомендациях.

В рекомендациях 2021г достаточно большое внимание уделяется роли “резидуального” или остаточного риска, и риска, наблюдаемого в течение жизни (пожизненного). Эти понятия знакомы нам из предыдущих рекомендаций. В то же время калькуляция того и другого риска пока не адаптирована к российским условиям.

Заметим, что информированное обсуждение риска ССЗ и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента не требует комментариев и должно использоваться в практике неукоснительно (Класс 1, уровень С).

Оценивая новые вводные с точки зрения существующей клинической практики оценки общего риска, следует заметить, что в протоколы профилактических осмотров и диспансеризации входит определение общего риска по предыдущей версии. От уровня риска, рассчитываемого по старой схеме SCORE, зависят профилактические вмешательства, назначение лекарственных препаратов и многие другие аспекты работы системы здравоохранения. Насколько прирост точности оценки риска перевешивает необходимость изменений в клинической практике, которые предстоит пережить вследствие скорого внедрения новой системы оценки риска, пока неясно. Но именно эти обстоятельства требуют внимания и осторожности при внедрении рекомендаций в клиническую практику.

В настоящее время оценка ССР с помощью нового инструмента, по нашему мнению, носит лишь академический интерес. Много требует пояснений. Тем не менее, привлекательно мнение кемеровских авторов о том, что “использовать шкалу SCORE2 можно уже сейчас наряду с традиционной шкалой SCORE в качестве дополнительного инструмента первичной оценки ССР” [5], однако не в практике врача первичного звена, а в научном учреждении для формирования плана действий по изучению и внедрению SCORE2 в клиническую практику.

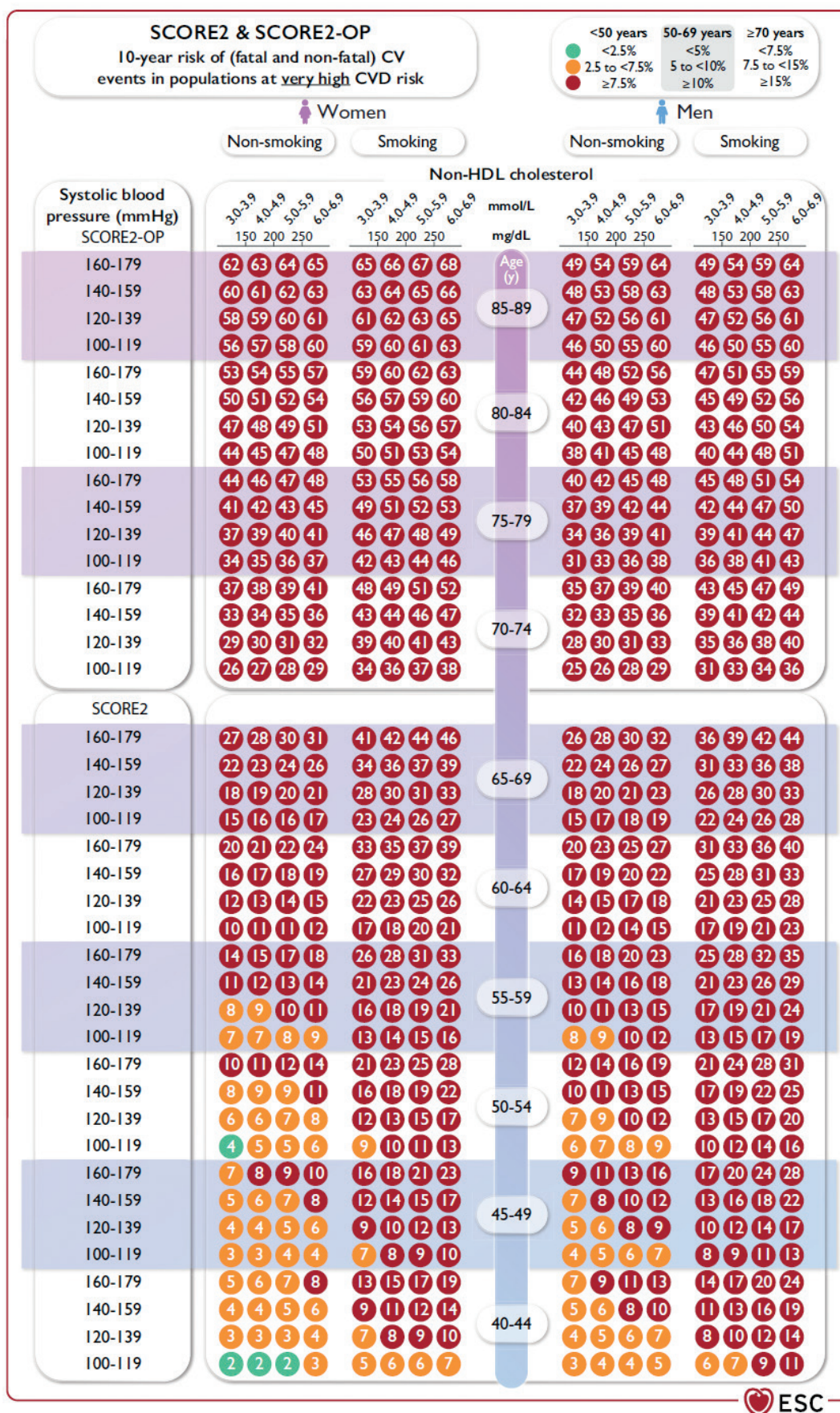


Рис. 1 SCORE2 и SCORE2-OP [3].

Приведенные в комментариях факты не следует рассматривать как бесспорные и непреодолимые барьеры на пути внедрения новых рекомендаций. Они призваны лишь предостеречь от торопливых и непродуманных решений. Обсуждение на Совете экспертов (кардиологов и терапевтов, специалистов по общественному здоровью и здравоохранению, эпидемиологов и статистиков, возможно, генетиков и других заинтересованных лиц) было бы весьма уместно.

Литература/References

1. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The

Благодарности. Автор благодарит доктора физико-математических наук, профессора кафедры теории вероятностей МГУ им. М. В. Ломоносова Яровую Е. Б. за активное обсуждение работы.

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

5. Sedyh D, Hryachkova O, Kashtalap V. The new SCORE 2 scale: what has changed in the assessment of cardiovascular risk. *Praktikuyushij kardiolog*. 2021;8. (In Russ.) Седых Д., Хрячкова О., Кашталап В. Новая шкала SCORE 2: что изменилось в оценке сердечно-сосудистого риска. *Практикующий кардиолог*. 2021;8: доступно по адресу: <https://e.cardio-practice.ru/911593>.

Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов

Ким О. Т., Драпкина О. М.

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

В настоящее время ожирение стало одной из самых серьезных проблем общественного здоровья. Оно ежегодно уносит миллионы жизней во всем мире из-за его связи со многочисленными ассоциированными заболеваниями и приводит к значительным социальным и экономическим потерям. Общеизвестно, что ожирение является результатом взаимодействия генов и окружающей среды, и предрасположенность к нему лежит в нашем эволюционном прошлом. В настоящем обзоре обсуждается роль жировой ткани в процессе эволюции человека, факторы, определяющие склонность человека к ожирению, основные гипотезы происхождения ожирения и вытекающие из них потенциальные стратегии профилактики и лечения. Также рассматриваются эволюционное значение висцеральной жировой ткани и некоторые этнические и гендерные особенности, связанные с ее распределением.

Ключевые слова: ожирение, ожирение/эволюционная теория, гипотеза экономного генотипа, гипотеза экономного фенотипа, ги-

потеза экономного эпигенома, гипотеза дрейфа генов, гипотеза страхования, висцеральное ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность академику РАН Намазовой-Барановой Л. С. за ценные советы и замечания, высказанные в процессе написания статьи.

Поступила 29/10-2021

Рецензия получена 17/11-2021

Принята к публикации 25/11-2021



Для цитирования: Ким О. Т., Драпкина О. М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. doi:10.15829/1728-8800-2022-3109

Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes

Kim O. T., Drapkina O. M.

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

Currently, obesity has become one of the most serious public health problems. It takes millions of lives worldwide every year due to its association with numerous diseases and leads to significant social and economic losses. It is generally accepted that obesity is the result of the interaction of genes and environment, and the predisposition to it lies in our evolutionary past. This review discusses the role of adipose tissue in human evolution, the factors specifying a person's predisposition to obesity, the main hypotheses for obesity origin, and potential prevention and treatment strategies arising from them. The evolutionary significance of visceral adipose tissue and some ethnic and sex characteristics associated with its distribution are also considered.

Keywords: obesity, obesity/evolutionary theory, thrifty gene hypothesis, thrifty phenotype hypothesis, thrifty epigenome hypothesis, drift gene hypothesis, insurance hypothesis, visceral obesity.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to Academician of RAS Namazova-Baranova L. S. for valuable advices and comments during the writing of this article.

Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 29/10-2021

Revision Received: 17/11-2021

Accepted: 25/11-2021

For citation: Kim O. T., Drapkina O. M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3109

ЖТ — жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, Ож — ожирение, СД — сахарный диабет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87

[Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

“Как бы нам ни хотелось верить, что все обстоит иначе, всеобщая любовь и благополучие вида как целого — концепции в эволюционном плане бессмысленные”

Ричард Докинз, британский этолог и эволюционный биолог.

Введение

С точки зрения эволюции рост показателей ожирения (Ож) в мире беспрецедентен. Возможно, это самое быстрое популяционное изменение антропометрического показателя человека из происходивших когда-либо. Впервые в истории на планете людей с ожирением и избыточным весом больше, чем страдающих от недоедания [1]. За период 1975–2016гг количество случаев Ож возросло примерно втрое. В 2016г 39% взрослых в возрасте ≥ 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали Ож [1]. При существующих тенденциях прогнозируется, что к 2050г избыточный вес будет у 45% населения земного шара, а 16% будут иметь Ож [2].

Ож является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД) 2 типа, а также усугубляет течение аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний. В 2019г Ож занимало 5-е место в структуре факторов риска преждевременной смерти во всем мире и ежегодно ~3 млн человек умирают из-за избыточного веса или Ож [1, 3].

Существует вероятность, что столь неблагоприятные тенденции могут нивелировать исторические достижения в области здравоохранения, обусловленные снижением бремени инфекционных болезней и улучшением питания. Это отчасти можно объяснить нечетким пониманием патогенеза Ож. Эпидемиологические исследования, показавшие, что Ож связано с многочисленными заболеваниями, привели к рассмотрению жировой ткани (ЖТ) как “токсичной”, и выводам, что чем меньше жира, тем лучше, по аналогии с патологией, вызванной инфекционными агентами. Только недавно ученые начали анализировать физиологическое значение ЖТ для организма и рассматривать ее как эндокринный орган, находящийся при Ож в патологическом состоянии [4].

Цель обзорной статьи — анализ концептуальной роли ЖТ и вероятных эволюционных механизмов, лежащих в основе текущей глобальной эпидемии Ож. Принципы эволюционной биологии применимы к каждой биологической системе на всех уровнях и позволяют интерпретировать явления, часто кажущиеся несвязанными и непонятными [5]. Понимание эволюционных сил, сформировавших метаболический контроль человека, имеет важное значение для борьбы с современной эпидемией Ож.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “evolution”, “adipose tissue”, “obesity”, “evolutionary origin of obesity” “висцеральное ожирение”, годы поиска — 2011–2021.

Эволюционное значение ЖТ

Адаптация — это ключевой эволюционный процесс, в результате которого организмы приспосабливаются для жизни и размножения в своей среде обитания. В течение многих тысячелетий человечество, как и все другие формы жизни, боролось за ограниченные пищевые ресурсы. В результате под давлением естественного отбора сформировалась метаболическая бережливость — адаптивная стратегия, позволяющая эффективно использовать энергию за счет ее накопления или снижения расхода [6]. Спячка, снижение репродукции, вариабельность скорости роста, размера тела и компромиссное распределение ресурсов между энергоемкими органами — это лишь некоторые из способов, которые биологические организмы используют для достижения метаболической бережливости. Среди этих стратегий накопление энергии является доминирующим механизмом, а ЖТ — ее парадигмой. Хранение энергии в виде липидов — это высококонсервативный механизм, сформированный биологическими организмами в процессе филогенеза. Он позволяет выживать и воспроизводить потомство в условиях дефицита пищи. Липиды обладают высокой энергетической емкостью (вдвое большей, чем углеводы), нерастворимы в воде, поэтому хранятся в клетке без нарушения осмотического градиента. Эти качества делают липиды универсальным средством накопления энергии во всем животном мире [7].

Прокариоты и одноклеточные эукариоты хранят липиды во внутриклеточных органеллах — липидных каплях, многоклеточные организмы развили специализированные клетки. У червей липиды откладываются в клетках кишечника и кожи, у рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих — в клетках печени и адипоцитах ЖТ. Практически все клетки обладают способностью накапливать липиды. Но в адипоцитах энергетическая емкость достигает своего предела, обеспечивая долговременную защиту от колебаний периодов голода и изобилия [8]. Следовательно, запасы липидов необходимы для организма и, чем больше их объем, тем более длительный период нехватки энергии может компенсировать организм.

Человек в процессе эволюции сформировал несколько особенностей, для которых требуется большое количество энергии. Это большой головной мозг, составляющий ~2% от общей массы тела, но потребляющий до 20% общего объема энергии у взрослого человека и до 80% у ребенка. Большое

количество ЖТ у детей (~29% у мальчиков и ~32% у девочек) может гарантировать обеспечение мозга энергией за счет переключения на альтернативный путь кетоза в условиях быстрого роста и возможного дефицита энергии [9, 10].

Достаточное количество ЖТ важно для относительно долгого, по сравнению с другими млекопитающими, периода беременности и грудного вскармливания у человека. Известно, что в условиях нехватки пищи энергия направляется на процессы, способствующие выживанию, а не росту и репродукции. Состояния дефицита энергии, такие как недоедание и тяжелые физические нагрузки, связаны с нарушениями менструального цикла, зачатия и вынашивания беременности [11].

Будучи долгоживущим видом, человек выработал сложные механизмы иммунной защиты для выживания в условиях множества угроз окружающей среды. Активированная иммунная система нуждается в богатых энергией субстратах, которые должны поступать из внутренних и внешних запасов энергии (гликоген, белки, триглицериды или свободные жирные кислоты). В условиях острого воспаления эти требования значительно возрастают. К примеру, если расход энергии при базальном метаболизме, в среднем, составляет ~7000 кДж/день (~1600 ккал/день), при обычной активности ~10000 кДж/день (~2400 ккал/день), то при сепсисе и обширных ожогах возрастает до 15000 и 20000 кДж/день ~3600 и 4800 ккал/день, соответственно [12].

Кроме того, липиды являются компонентом клеточной стенки, а передача сигналов липидами модулирует множество жизненных функций клетки [13].

Тот факт, что ожирение широко распространено среди людей, а липодистрофические синдромы, сопровождающиеся потерей ЖТ — чрезвычайно редки, свидетельствует о том, что накопление жира обеспечивало избирательное преимущество, а состояния, характеризующиеся истощением, напротив, подвергались отрицательному отбору [14].

У человека ЖТ распределена по всему телу, главным образом в висцеральном и подкожном депо, а также в отдельных областях, связанных с различными тканями. В совокупности создается картина жирового органа, состоящего из множества анатомически обособленных депо с разнообразными и, как правило, узкоспециализированными функциями. ЖТ двунаправленно взаимодействует с близлежащими органами, модулируя их функцию и изменяясь в ответ. Она обеспечивает теплоизоляцию тела. В областях, прилегающих к скелету, ЖТ несет биомеханические амортизирующие функции (лицевое, суставное, подошвенное и ладонное депо), доставляет липиды к органам с высокой энергетической потребностью (сердце, лактирующая молочная железа, мышцы), регулирует кроветворение в костном мозге, выполняет иммунную роль

в органах, граничащих с внешней средой (подкожная и висцеральная ЖТ) [15].

Исходя из высокой энергетической ценности, фенотипической пластичности и множества депо ЖТ, ее можно считать универсальным соматическим капиталом, координирующим энергетические компромиссы между конкурирующими биологическими функциями с помощью сигнальных механизмов.

Однако у стратегии накопления липидов имеются и недостатки. С увеличением массы тела возрастают и потребности в энергии. При этом индивидуум, накопивший больше жира, увеличивает способность компенсировать периодический голод, но это будет происходить за счет увеличения потребления энергии для поддержания возросшей массы тела (МТ). Еще одно последствие увеличения МТ — снижение двигательной активности. Для добычи двигательные способности являются важными при побеге от хищников, тогда как для хищников они играют основную роль в получении достаточного количества пищи [16].

Таким образом, оптимальный уровень запаса жира зависит от того, как положительные аспекты Ож сочетаются с отрицательными, и форма этого компромисса будет зависеть от окружающей среды, с которой сталкивается организм [17].

Существует множество механизмов, регулирующих МТ и энергетический обмен. Структуры, ответственные за эти процессы, расположены не в коре головного мозга, ответственной за принятие сознательных решений, а в филогенетически более древних структурах среднего и промежуточного мозга и кишечнике. Хотя люди способны осознанно ограничивать потребление пищи на небольшие периоды времени, основные механизмы регуляции потребления пищи находятся вне сознательного контроля [18]. Этот факт дает ответ на вопрос, почему многим людям так сложно удержаться от переедания, несмотря на осознание его негативных последствий.

Эволюционные теории Ож

Высокая распространенность такого пагубного состояния как Ож, в сочетании с его неравномерным распределением среди различных популяций давно интересовала ученых-эволюционистов. К настоящему времени существует большое количество гипотез об эволюционном происхождении эпидемии Ож.

В 1962г генетик Neel J. выдвинул гипотезу экономного генотипа для объяснения, почему определенные популяции более склонны к развитию Ож и СД. Эта гипотеза основана на предположении, что в процессе эволюции люди постоянно подвергались периодам голода и изобилия. Во время голода люди, которые запасали больше энергии, имели больший шанс выжить и произвести потомство. Следовательно, путем естественного отбора в попу-

ляции закреплялись гены, способствующие более эффективному накоплению жира в периоды изобилия. Следование этой стратегии в современной пищевой среде, которую сравнивают с “непрерывным пиршеством”, привело к Ож [19].

Эта гипотеза стала достаточно популярной и частично подтверждается современными научными данными. Гипотеза экономного генотипа подразумевает наличие идентифицируемых генетических полиморфизмов. В 2018г с помощью полногеномного поиска ассоциаций было обнаружено ~300 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с Ож. Однако в совокупности они объясняют не >3-5% всех случаев Ож [20].

Основное критическое замечание заключается в том, что “гены бережливости” должны способствовать набору МТ во время изобилия у современных племен охотников-собирателей, живущих в досельскохозяйственных условиях. Однако установлено, что они не накапливают большого количества жировых отложений в промежутках между периодами голода [21]. Кроме того, эта гипотеза предсказывает, что люди, живущие в более холодном климате и с частыми эпизодами голода, подверглись бы более сильному давлению естественного отбора на “бережливые гены” и были бы более склонны к Ож. Но у жителей стран Европы, проживающих в условиях умеренного, а в некоторых регионах, и субарктического климата и имеющих богатую историю войн и эпидемий, наблюдается относительно низкая распространенность Ож и СД 2 типа. Напротив, жители тихоокеанских островов Науру, Островов Кука и Палау, проживающие в зоне тропиков и почти не страдавшие от голода, в настоящее время имеют самые высокие показатели Ож в мире [22].

Другие исследователи объясняют эти факты “перевернутой” гипотезой экономного генотипа, утверждая, что гены, обеспечивающие устойчивость к Ож и другим метаболическим нарушениям, являются современной адаптацией. Гипотеза Baschetti R. (1998) о генетически неизвестных продуктах предполагает, что европейцы частично адаптировались к обесогенной (от англ. “obesity”) диете западного образца из-за более долгой истории ее потребления. У народов, недавно перешедших к диете западного образца, возник резкий контраст между традиционным и современным рационом, что привело к развитию метаболических нарушений [23].

Гипотеза экономного генотипа в контексте лечения Ож предполагает, что возвращение к образу жизни охотников-собирателей может стать полезным в профилактике метаболических нарушений. Очевидно, что это невыполнимо, однако увеличение физической активности и уменьшение количества калорий может имитировать досельскохозяйственный образ жизни. На этих принципах основаны современные рекомендации по профилактике

и лечению Ож. Эта стратегия действенна для некоторых пациентов, но в долгосрочной перспективе ее эффективность значительно варьирует [24].

Для устранения несоответствий в гипотезе экономного генотипа, а также для объяснения явления, при котором дети, рожденные с низкой массой тела, имеют склонность к развитию СД 2 типа и Ож в позднем возрасте, была предложена гипотеза экономного фенотипа (гипотеза Баркера). Она также основана на концепции бережливости, но иначе, чем гипотеза экономного генотипа. Согласно гипотезе Баркера, растущий плод, столкнувшись с дефицитом питательных веществ, должен тщательно распределять ресурсы для завершения пренатального развития и выживания. При недостатке энергии, она будет перенаправляться от поджелудочной железы и почек в пользу таких жизненно важных органов, как мозг и сердце, по аналогии с централизацией кровообращения при гиповолемическом шоке. Это разумный компромисс, если та питательная среда, в которой развивается плод, сохраняется в дальнейшем. Тогда у человека не будет потребности в хорошо развитом ответе на глюкозу. Но если питание станет обильным, у человека будет недостаточно развитые поджелудочная железа и почки для переработки глюкозы, к которой имеется доступ, что приведет к развитию метаболических заболеваний [25].

Выводы из гипотезы Баркера для профилактики метаболического синдрома очевидны: правильное питание матери до и во время беременности намного важнее, чем мероприятия по снижению массы тела во взрослой жизни. Если эта гипотеза верна, сосредоточение профилактических ресурсов общественного здравоохранения на женщинах детородного возраста и детях очень раннего периода развития (включая внутриутробный), окажет больший эффект в борьбе с Ож, чем лечение уже имеющегося заболевания у взрослых или даже детей.

На сегодняшний день недостаточно данных для оценки эффективности мероприятий, нацеленных на женщин, по сравнению с более традиционными вмешательствами, нацеленными на детей, подростков или взрослых. Однако результаты программ пренатальной нутритивной поддержки и консультативной помощи по вопросам питания продемонстрировали снижение риска рождения детей с низкой для гестационного возраста МТ — маркера внутриутробного неблагополучия. Подобные мероприятия представляются целесообразными в долгосрочной перспективе с точки зрения экономики и общественного здоровья [26, 27].

Гипотеза экономного эпигенома интегрирует две предыдущие гипотезы и утверждает, что метаболическая бережливость характерна для всех организмов, поскольку недостаток пищи был одной из ключевых движущих сил на протяжении всей исто-

рии жизни на Земле. Однако ее фенотипическая экспрессия может варьироваться путем эпигенетических модификаций в зависимости от воздействия окружающей среды. Таким образом, поколение, родившееся во время голода, может иметь эпигенетические изменения генома, которые позволяют более эффективно хранить энергию, и они могут передаваться через клетки зародышевой линии. Поколение, родившееся во времена избытка пищи, должно быть запрограммировано на это состояние окружающей среды и, следовательно, менее склонно к Ож [28]. Эта гипотеза предполагает, что эпидемия Ож, в конечном итоге, разрешится сама собой, если современная диета останется неизменной. Популяции, которые в настоящее время сталкиваются с проблемой Ож, когда-нибудь перейдут от экономного эпигенома к эпигеному “пиршества”. Последние эпидемиологические данные частично подтверждают эту гипотезу. Согласно концептуальной модели переходов, в настоящее время в большинстве европейских стран наблюдается плато Ож среди женщин с высоким социально-экономическим статусом и детей [29].

Исследования, показавшие, что генетические полиморфизмы в небольшой степени влияют на этиологию Ож, также подтверждают эту гипотезу [20]. Гораздо более ценным вкладом в борьбу с Ож будет исследование эпигенома и его взаимодействия с окружающей средой.

В то время как большинство гипотез основываются на том, что Ож когда-то было адаптивным механизмом эволюционного прошлого человека, Speakman J (2008) в гипотезе дрейфующих генов утверждает, что показатели Ож поднялись в результате освобождения от хищников. Он утверждает, что, если бы цикл пир/голод был движущей силой человеческой эволюции, то за длительный срок существования людей метаболическая бережливость зафиксировалась бы у всех особей и сейчас все бы страдали Ож. Как отмечено выше, излишнее накопление жира повышает риск нападения хищников за счет увеличения размера тела и снижения подвижности. В условиях, где у человека не осталось врагов в естественной среде, на людей перестало действовать избирательное давление для необходимости оставаться худым. Из-за этого гены, контролирующие верхний предел МТ, были освобождены от ограничений и подверглись генетическому дрейфу, т.е. случайному изменению частоты. Иными словами, все люди, которые могли страдать Ож, уже страдают им. Этим он объяснял, почему одни люди предрасположены к полноте, а другие без особых усилий остаются худыми [30].

Гипотеза дрейфующих генов подверглась критике из-за того, что не было учтено глубокое влияние голода на рождаемость. Отмечено, что при жестоком голоде имело место почти полное пода-

вление рождаемости, а в обычные голодные сезоны она снижалась на 30-50% и сильное влияние голода на женскую фертильность привело к отбору метаболической бережливости [31].

Несмотря на разногласия, эта гипотеза имеет значение для изучения Ож у людей. Если у человека когда-то существовали механизмы, подавляющие прибавку МТ, то их обнаружение может привести к идентификации генов, ответственных за контроль МТ и ее вариаций, наблюдаемых в популяциях. С точки зрения клинического применения, знание генетических механизмов, регулирующих предельную МТ, позволило бы проводить терапию Ож на основе индивидуального генетического профиля.

В то время как Ож и метаболический синдром часто рассматриваются только с точки зрения физиологических процессов и основных механизмов выживания, некоторые исследователи рассматривают эти нарушения в социальном контексте. К примеру, Wells JC (2006) утверждает, что ожирение до недавней поры было признаком обилия еды и, следовательно, более высокого социального статуса. Это позволяло человеку с Ож привлекать больше партнеров и воспроизводить больше потомства, что закрепляло признак в популяции [32]. Некоторые исследователи объясняют рост Ож повышением доступности вкусных и высококалорийных продуктов и обилием пищевых сигналов в окружающей среде [33]. Выводы из гипотез доступности говорят, что чем больше у людей финансовых ресурсов, тем проще они смогут удовлетворить свои пищевые потребности и будут тучнее. Однако эти гипотезы не объясняют, почему даже между странами с высоким уровнем дохода наблюдаются столь значимые различия в распространенности Ож. В таких странах, как Франция, Италия, Испания, Австрия, Канада и Южная Корея, большинство людей имеют индекс МТ (ИМТ) ниже порогового значения, классифицируемого как избыточный вес. Даже в США, где очень высок уровень Ож, около трети взрослых имеют нормальный ИМТ. Также сложно утверждать, что в Японии, стране с одним из самых низких показателей Ож, люди не имеют доступа к высококалорийным продуктам [34].

На самом деле, эпидемиологические исследования демонстрируют обратное: именно те социальные группы, у которых есть наибольшие ограничения финансов, больше всех страдают от Ож. Гипотеза страхования указывает, что высокие показатели Ож следует искать не среди лиц, у которых гарантирован доступ к пище, а среди тех, у кого он непредсказуем. Чем больше продовольственная нестабильность, тем больше отложения жира, для страхования от возможных издержек голода [35].

Гипотеза страхования пришла из поведенческой экологии и хорошо изучена на птицах. Множество исследований показали, что у птиц увели-

чиваются запасы жира в те времена, когда вероятно отсутствие продовольственной стабильности [36]. Особи, находящиеся в подчиненном состоянии в стае, имели большую МТ, чем доминанты, и снижали ее, когда доминанты удалялись из их группы. Подчиненные птицы по определению подвержены вытеснению или исключению из имеющихся ресурсов. Таким образом, любая нестабильность в доступе к продуктам питания особенно сильно повлияет на них, что вынуждает иметь определенный запас на случай голода [37].

Гипотеза страхования называет воздействие сигналов, указывающих на нестабильность доступа к пище основным фактором ожирения среди современных людей. Воздействие этих сигналов задействует подсознательные механизмы принятия решений и приводит к увеличению потребления пищи по сравнению с расходами и большому накоплению жира. Эта гипотеза смещает акценты с индивидуума на общество и требует в первую очередь экономических, социальных и политических изменений. Для борьбы с Ож требуется больше пищи, финансов и меньше неопределенности в жизни.

Висцеральное Ож: конфликт или компромисс?

ЖТ находится во многих депо человеческого организма, но особое внимание врачей привлекает именно висцеральное Ож из-за его прочной связи с развитием сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также риском преждевременной смерти [38]. Закономерно возникает вопрос — с какой целью в популяции так широко представлен признак, на первый взгляд, не обладающий селективным преимуществом в эволюционном процессе?

Чтобы разобраться в феномене висцерального Ож, необходимо изучить функцию структуры, исторически именуемой “абдоминальным полицейским” — сальника. Большой сальник — это складка брюшины, спускающаяся в виде фартука перед желудком и кишечником, малый сальник простирается от печени к малой кривизне желудка и к передней части двенадцатиперстной кишки. Сальники, как свидетельствует название, способны накапливать большее количество жира. Сальник обеспечивает защиту брюшной полости от внутрибрюшинных патогенов и инородных тел. Фагоциты поглощают бактерии и твердые инородные тела, попавшие в брюшную полость и переносят их к сальнику. Сам сальник инкапсулирует более крупные очаги инфекции и закрывает микроперфорации коллагеном, тем самым ограничивая распространение инфекции и одновременно стимулируя реваскуляризацию и регенерацию тканей [39].

Мощные иммунные функции сальника обусловлены многочисленными скоплениями лимфоидных тканей, называемых молочными пятнами.

Их плотность различается в зависимости от ткани, причем сальник содержит самое большое количество молочных пятен, за ним следуют перикардальная, медиастинальная и брыжеечная ЖТ [40]. При Ож также происходит сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа в иммунных клетках кишечника [41].

На основе понимания висцеральной ЖТ как ключевого иммунометаболического органа и гипотезы Баркера, West-Eberhard MJ (2018) выдвинула гипотезу приоритизации висцеральной ЖТ. Она предположила, что естественный отбор в условиях недостатка питательных веществ способствовал компромиссному перераспределению ЖТ к сальнику из-за его важности в борьбе с инфекциями. При несоответствии адаптивного прогноза плода о длительном дефиците питания, подобное распределение ЖТ способствует абдоминальному Ож [42]. Адипоциты висцерального депо меньше по размеру и склонны к гипертрофии — увеличению размера клетки и потере ее буферной способности при избытке питательных веществ, в отличие от метаболически более благоприятной гиперплазии (увеличению количества) адипоцитов подкожного депо [43]. Нарушение функции адипоцитов вкупе с богатым иммунным пейзажем висцерального депо ЖТ и кишечника проводит к хроническому воспалению слабой степени, лежащего в основе многих неинфекционных заболеваний [42, 43]. Примечательно, что в опыте на крысах с Ож, индуцированным диетой, оментэктомия (удаление сальника) снизила скорость набора МТ, уровни провоспалительных маркеров (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и предотвратила развитие метаболического синдрома и стеатоза печени [44].

Эта гипотеза может помочь объяснить несколько феноменов, связанных с Ож. К примеру, известно, что среди жителей Юго-Восточной Азии чаще встречается фенотип TOFI (thin-outside-fat-inside, парадокс Y-Y, метаболически нездоровый при нормальном весе), при котором увеличено количество висцерального жира при нормальном ИМТ и значительно повышен кардиометаболический риск по сравнению с представителями европейских стран [45, 46]. Согласно гипотезе о приоритизации висцеральной ЖТ, перераспределение ЖТ у народов, долгое время проживавших в странах с низким или средним уровнем дохода и низким уровнем санитарии, может иметь защитный эффект от многочисленных кишечных инфекций. Однако с усилением экономического роста произошел быстрый переход от традиционного образа жизни к западному, приведший к изменению рациона питания и висцеральному Ож.

Есть вероятность, что увеличение риска метаболического синдрома при более низком ИМТ у некоторых этносов или рас только имитирует эт-

нические или генетические особенности, на самом деле являясь последствием резкого изменения образа жизни.

В отношении полового диморфизма отложения жира, можно предположить, что перераспределение жира в область сальника у женщин может вызвать чрезмерно активный иммунологический ответ, что приводит к неблагоприятным исходам для матери и ребенка во время беременности [47]. Из-за этого висцеральное Ож у женщин подвергалось отрицательному отбору, а альтернативное бедренно-ягодичное отложение не оказывало губительного действия на репродуктивную функцию и зафиксировалось в популяции. Также вероятно, что частая встречаемость висцерального Ож среди мужчин обусловлена меньшим родительским вкладом и, как следствие, более низким давлением отбора по данному признаку. В то же время, перераспределение жира в висцеральное депо у мужчин могло иметь адаптивное преимущество как у группы, которая исторически несла более тяжелое бремя голода, инфекционных болезней и физического труда (охота, войны).

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены несколько наиболее важных гипотез эволюционного происхождения Ож. Некоторые из них кажутся конкурирующими, но не обязательно несовместимыми, и каждая гипотеза может вносить долю в объяснение современной эпидемии Ож. Знание этих эволюционных механизмов может иметь большое значение для мероприятий общественного здравоохранения.

Литература/References

1. WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (29.10.2021).
2. Bodirsky BL, Dietrich JP, Martinelli E, et al. The ongoing nutrition transition thwarts long-term targets for food security, public health and environmental protection. *Sci Rep.* 2020;10(1):19778. doi:10.1038/s41598-020-75213-3.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech.* 2012;5(5):595-607. doi:10.1242/dmm.009613.
5. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(Suppl 1):1800-7. doi:10.1073/pnas.0906224106.
6. Piaggi P, Vinales KL, Basolo A, et al. Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):83-9. doi:10.1007/s40618-017-0732-9.
7. Birsoy K, Festuccia WT, Laplante M. A comparative perspective on lipid storage in animals. *J Cell Sci.* 2013;126(Pt 7):1541-52. doi:10.1242/jcs.104992.
8. O'Rourke RW. Metabolic thrift and the genetic basis of human obesity. *Ann Surg.* 2014;259(4):642-8. doi:10.1097/SLA.0000000000000361.
9. Butte NF, Hopkins JM, Wong WW, et al. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res.* 2000;47(5):578-85. doi:10.1203/00006450-200005000-00004.
10. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8767. doi:10.3390/ijms21228767.
11. Fontana R, Della Torre S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients.* 2016;8(2):87. doi:10.3390/nu8020087.
12. Straub RH. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state—known and new concepts in pathophysiology. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(5):523-34. doi:10.1007/s00109-012-0861-8.
13. Manna M, Nieminen T, Vattulainen I. Understanding the Role of Lipids in Signaling Through Atomistic and Multiscale Simulations

Гипотеза экономного генотипа предполагает, что увеличение физической активности и диета помогут в борьбе с Ож. Однако текущие результаты показывают, что эту стратегию проще провозгласить, чем выполнить [1, 24, 47].

Гипотезы экономного фенотипа, экономного эпигенома и дрейфа генов подразумевают сосредоточение ресурсов государства на женщинах репродуктивного возраста и детях. Они предоставляют надежду на то, что когда-то Ож выйдет на плато, но следует учитывать, что цель эволюции — адаптация, а не долголетие вида и, скорее всего потребуются не одна смена поколений, чтобы развивающиеся страны адаптировались к современному питанию и снизили показатели распространенности Ож и смертности от него. И наконец, гипотеза страхования предполагает, что социальные и экономические реформы уменьшат основные причины эпидемии Ож и остановят ее рост. Действительно, многочисленные исследования показывают, что социальные детерминанты вносят от 30 до 55% вклада в здоровье человека [48].

В будущем требуются исследования, нацеленные на поиск основного эволюционного механизма, лежащего в основе современной эпидемии Ож, которые позволят разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность академику РАН Намазовой-Барановой Л. С. за ценные советы и замечания, высказанные в процессе написания статьи.

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

- of Cell Membranes. *Annu Rev Biophys.* 2019;48:421-39. doi:10.1146/annurev-biophys-052118-115553.
14. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol.* 2010;207(3):245-55. doi:10.1677/JOE-10-0272.
 15. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, et al. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab.* 2018;27(1):68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.
 16. Higginson AD, McNamara JM, Houston AI. Fatness and fitness: exposing the logic of evolutionary explanations for obesity. *Proc Biol Sci.* 2016;283(1822):20152443. doi:10.1098/rspb.2015.2443.
 17. Genné-Bacon EA. Thinking evolutionarily about obesity. *Yale J Biol Med.* 2014;87(2):99-112.
 18. Coccarello R, Maccarrone M. Hedonic Eating and the "Delicious Circle": From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Front Neurosci.* 2018;12:271. doi:10.3389/fnins.2018.00271.
 19. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14(4):353-62.
 20. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):223-36. doi:10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
 21. Pontzer H, Wood BM, Raichlen DA. Hunter-gatherers as models in public health. *Obes Rev.* 2018;19(Suppl 1):24-35. doi:10.1111/obr.12785.
 22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
 23. Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med.* 1998;91(12):622-5. doi:10.1177/014107689809101203.
 24. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g2646. doi:10.1136/bmj.g2646.
 25. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601. doi:10.1007/BF00400248.
 26. Shaheen R, Persson LÅ, Ahmed S, et al. Cost-effectiveness of invitation to food supplementation early in pregnancy combined with multiple micronutrients on infant survival: analysis of data from MINIMat randomized trial, Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:125. doi:10.1186/s12884-015-0551-y.
 27. Garmendia ML, Corvalan C, Araya M, et al. Effectiveness of a normative nutrition intervention in Chilean pregnant women on maternal and neonatal outcomes: the CHiMINCs study. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(4):991-1001. doi:10.1093/ajcn/nqaa185.
 28. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays.* 2008;30(2):156-66. doi:10.1002/bies.20700.
 29. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):231-40. doi:10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
 30. Speakman JR. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1611-7. doi:10.1038/ijo.2008.161.
 31. Prentice AM, Hennig BJ, Fulford AJ. Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1607-10. doi:10.1038/ijo.2008.147.
 32. Wells JC. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006;81(2):183-205. doi:10.1017/S1464793105006974.
 33. Elliston KG, Ferguson SG, Schüz N, et al. Situational cues and momentary food environment predict everyday eating behavior in adults with overweight and obesity. *Health Psychol.* 2017;36(4):337-45. doi:10.1037/hea0000439.
 34. Global Obesity Observatory. <https://data.worldobesity.org/>. (29.10.2021).
 35. Nettle D, Andrews C, Bateson M. Food insecurity as a driver of obesity in humans: The insurance hypothesis. *Behav Brain Sci.* 2017;40:e105. doi:10.1017/S0140525X16000947.
 36. Rogers CM. Testing optimal body mass theory: Evidence for cost of fat in wintering birds. *Ecosphere.* 2015;6:1-12.
 37. Mark S. Witter, John P. Swaddle, Dominance, competition, and energetic reserves in the European starling, *Sturnus vulgaris*. *Behavioral Ecology* 1995;6(Issue 3):343-8. doi:10.1093/beheco/6.3.343.
 38. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
 39. Wang AW, Prieto JM, Cauvi DM, et al. The Greater Omentum-A Vibrant and Enigmatic Immunologic Organ Involved in Injury and Infection Resolution. *Shock.* 2020;53(4):384-90. doi:10.1097/SHK.0000000000001428.
 40. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526-36. doi:10.1016/j.it.2017.03.002.
 41. Khan S, Luck H, Winer S, et al. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):2598. doi:10.1038/s41467-021-22727-7.
 42. West-Eberhard MJ. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(3):723-31. doi:10.1073/pnas.1809046116.
 43. Suárez-Cuenca JA, De La Peña-Sosa G, De La Vega-Moreno K, et al. Enlarged adipocytes from subcutaneous vs. visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic dysfunction and atherogenic risk of patients with obesity. *Sci Rep.* 2021;11(1):1831. doi:10.1038/s41598-021-81289-2.
 44. García-Ruiz I, Solís-Muñoz P, Fernández-Moreira D, et al. Omentectomy Prevents Metabolic Syndrome By Reducing Appetite and Body Weight In A Diet-Induced Obesity Rat Model. *Sci Rep.* 2018;8(1):1540. doi:10.1038/s41598-018-19973-z.
 45. Williams R, Periasamy M. Genetic and Environmental Factors Contributing to Visceral Adiposity in Asian Populations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(4):681-95. doi:10.3803/EnM.2020.772.
 46. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, Fortmann SP, Lauderdale DS. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(3):393-400. doi:10.1038/ijo.2010.152.
 47. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. *Front Genet.* 2019;10:1015. doi:10.3389/fgene.2019.01015.
 48. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(12):1723-34. doi:10.1038/s41430-021-00914-5.
 49. WHO. Social determinants of health. https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1. (29.10.2021).

Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент?

Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Кашталап В.В., Цыганкова Д.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Рационализация пищевого поведения у пациентов после инфаркта миокарда является предметом многочисленных дискуссий. Несмотря на доказанное превентивное влияние здорового питания и пользу от употребления отдельных пищевых продуктов при болезнях системы кровообращения, использование данного вида вмешательства остается на низком уровне. Цель обзора — проанализировать существующие подходы к модификации питания пациентов в рамках вторичной профилактики инфаркта миокарда. Для этого были изучены тексты и абстракты 903 публикаций в PubMed/MEDLINE за последние 5 лет. Наибольшую эффективность и безопасность в предотвращении атеротромботических событий среди существующих диетических паттернов продемонстрировала Средиземноморская диета, однако ее широкая воспроизводимость в различных регионах сопряжена с рядом лимитирующих факторов. Государственные программы по модификации и поддержке здорового питания, выходящего за рамки традиционной гипохолестериновой диеты, могут быть перспективными при вто-

ричной профилактике, в особенности в случае надлежащего контроля и мотивации пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, питание, вторичная профилактика, гиполлипидемическая диета, средиземноморская диета.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/05-2021

Рецензия получена 01/06-2021

Принята к публикации 22/07-2021



Для цитирования: Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Петрова Т.С., Кашталап В.В., Цыганкова Д.П. Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2918. doi:10.15829/1728-8800-2022-2918

Healthy nutrition in secondary prevention after myocardial infarction. What to focus on?

Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Petrova T. S., Kashtalap V. V., Tsygankova D. P.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Rationalization of dietary behavior in patients after myocardial infarction is the subject of numerous discussions. Despite the proven preventive effect of a healthy diet and the benefits of certain foods in cardiovascular diseases, this type of intervention is still underused. The aim of this review was to analyze current approaches to modifying the nutrition of patients within the secondary prevention of myocardial infarction. For this, 903 publications from PubMed/MEDLINE database over the past 5 years were studied. The Mediterranean diet demonstrated the highest efficacy and safety in preventing atherothrombotic events among existing dietary patterns. However, its wide reproducibility in different regions is associated with a number of limitations. Government programs to modify and support a healthy diet beyond the conventional low-cholesterol diet may be promising in secondary prevention, especially if patients are properly monitored and motivated.

Keywords: myocardial infarction, nutrition, secondary prevention, lipid-lowering diet, Mediterranean diet.

Relationships and Activities: none.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Sedykh D. Yu.* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Petrova T. S. ORCID: 0000-0002-6979-182X, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Tsygankova D. P. ORCID: 0000-0001-6136-0518.

*Corresponding author: md-sedih@mail.ru

Received: 18/05-2021

Revision Received: 01/06-2021

Accepted: 22/07-2021

For citation: Barbarash O. L., Sedykh D. Yu., Petrova T. S., Kashtalap V. V., Tsygankova D. P. Healthy nutrition in secondary prevention after myocardial infarction. What to focus on? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2918. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2918

ДИ — доверительный интервал, ЗП — здоровое питание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, Срд — Средиземноморская диета, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: md-sedih@mail.ru

Тел.: +7 (961) 711-51-82

[Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Седых Д.Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Петрова Т.С. — клиническийординатор, ORCID: 0000-0002-6979-182X, Кашталап В.В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Цыганкова Д.П. — к.м.н., н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0001-6136-0518].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной >17,5 млн ежегодных смертей в мире, из которых 46% (в Европе и США) и 67% (в России) вызваны ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее осложнениями (сердечная недостаточность, аритмии, острые ишемические события) [1]. Несмотря на совершенствование лечебно-диагностических и реабилитационных программ, значимое место в структуре ИБС продолжают занимать инфаркты миокарда (ИМ), в т.ч. за счет повторных событий, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза и атеротромбозом [2]. Оптимальная медикаментозная терапия и полноценная хирургическая коррекция коронарной патологии, наряду с комплексной модификацией поведенческих аспектов, являются залогом успешной вторичной профилактики, направленной на улучшение прогноза и качества жизни. Стратегия поведенческой профилактики включает в себя правильное питание, приверженность к соблюдению рекомендаций, отказ от курения, контроль массы тела, коррекцию психологического статуса, рациональную и дозированную физическую активность и имеет существенные преимущества в случае начала с этапа госпитализации по поводу ИМ: первичное информирование о заболевании и его факторах риска, программа отказа от курения, психологическое консультирование [3].

В действующих с 2020г отечественных и международных клинических рекомендациях по стабильной ИБС и острому коронарному синдрому (ОКС) в качестве целевых задач гиполипидемической диетотерапии рассматриваются: предотвращение общей и сердечно-сосудистой смерти, снижение избыточной массы тела, коррекция сопутствующих дислипидемии и артериальной гипертензии (при наличии). Приводимая энергетическая ценность питания пациентов с ИБС и ОКС не должна суммарно превышать 2000 ккал/сут., при этом доля общих жиров в суточной калорийности должна составлять до 30%, насыщенных — не превышать 10%. Содержание холестерина в продуктах питания должно составлять до 300 мг/сут. Рекомендовано увеличить в рационе содержание свежих фруктов и овощей (>200-300 г/сут.), орехов (30 г/сут.), рыбы (1-2 приема в нед.), пищевых волокон и цельных зерен (35-45 г/сут.), жидких растительных масел, уменьшить прием легкоусваиваемых (“быстрых”) углеводов, ограничить употребление жирных сортов красного мяса и птицы, полуфабрикатов промышленного производства, поваренной соли до 5 г/сут. Также в приводимых документах описаны уровни безопасного употребления алкоголя, не превышающие 1-2 стандартных порции в сут., что эквивалентно 40 мл крепких спиртных напитков или 120 мл сухого вина или 330 мл пива. Все представленные рекомендации имеют высокие уровень

силы и доказательности, однако приводимые в их поддержку научные обоснования ограничены в отношении лиц, которым проводится вторичная профилактика [4, 5].

Цель настоящего описательного обзора — проанализировать существующие подходы к модификации питания у пациентов в рамках вторичной профилактики ИМ.

Методологические подходы

Обзор соответствует фундаментальной теме учреждения, и написан в рамках протокола одноцентрового исследования, одобренного Локальным этическим комитетом, в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Авторами был проведен анализ текстов статей и абстрактов 903 публикаций, зарегистрированных в PubMed/MEDLINE за последние 5 лет. Поисковый запрос включал следующие ключевые слова: вторичная профилактика ИМ, эффекты питания при вторичной профилактике, питание после ИМ, модификация питания, гиполипидемическая диета, Средиземноморская диета.

Результаты

Известно, что нерациональные диетические паттерны — энергетический дисбаланс, недостаточное поступление отдельных групп питательных веществ (белков, пищевых волокон, витаминов, минералов), являются детерминирующим фактором в развитии и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистой патологии. Прямое влияние неправильного питания на последующий прогноз связывают с прогрессированием атеросклероза посредством сбоя нейрогуморальных адаптационных механизмов и развития напряженности всех обменных процессов в условиях ИМ, тогда как косвенное действие нерациональной диеты обусловлено декомпенсацией коморбидных заболеваний, утяжеляющих ОКС: ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, нарушений липидного и минерального обменов [6].

Кардиопротективный эффект гиполипидемического рациона может быть обусловлен снижением калорийности рациона за счет модификации его жирового компонента (ограничения насыщенных жиров, исключения транс-изомеров жирных кислот) или за счет непосредственных свойств составляющих продуктов питания и их взаимного влияния, что, в конечном итоге, позволяет замедлить прогрессирование атеросклероза как путем нивелирования атерогенных сдвигов липидного спектра крови, так и посредством уменьшения содержания висцеральной жировой ткани, подавления перекисного окисления липидов, улучшения состоя-

ния тромбоцитарного гемостаза (снижение адгезии и агрегации).

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которыми богаты орехи, рыба, мясо, растительные масла, обладают самостоятельным липидснижающим эффектом, что, в свою очередь, замедляет атерогенез и ассоциируется со снижением риска атеротромботических сердечно-сосудистых событий [7]. Дополнительно выявлены механизмы иного действия ПНЖК, включающие: снижение артериального давления и склонности к тромбообразованию, улучшение функции эндотелия сосудов, увеличение кальцификации бляшек с повышением их стабильности, улучшение чувствительности к инсулину. Выявлена обратно пропорциональная зависимость между потреблением ПНЖК и уровнем воспалительных биомаркеров у пациентов с ИБС. Так, при употреблении омега-3 и омега-6 ПНЖК, содержащихся в продуктах питания, снижается уровень С-реактивного белка (СРБ) ($p=0,006$) и концентрация интерлейкина-1 β [8].

В двух крупных когортных исследованиях в США (2258 женщин и 1840 мужчин) было выявлено, что высокое потребление пищевых волокон после ИМ также связано со снижением показателей смертности от всех причин [9]. Метаанализ ряда исследований с включением 14806 участников азиатского происхождения выявил отсутствие связи умеренного потребления яиц (1-2 в сут.) с риском повторных госпитализаций по поводу обострения ИБС [10]. Примечательно, что прием пациентами в течение 12 нед. после ИМ биоактивных добавок с пробиотиками (*Lactobacillus rhamnosus*) значительно снижал уровень маркеров окислительного стресса и воспаления, минимизируя симптомы постинфарктной депрессии и улучшая общее качество жизни [11]. Однако количество пациентов в исследовании было недостаточным ($n=44$), в связи с чем отношение к использованию пробиотиков в программах вторичной профилактики остается вне поля доказательной медицины.

В проспективных когортных исследованиях показано снижение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин после ИМ на фоне регулярного употребления пациентами в пищу злаков и продуктов, богатых клетчаткой [12]. В качестве возможных патофизиологических механизмов реализации такой связи рассматриваются снижение активности сосудистого воспаления, уменьшение уровня атерогенных липопротеинов в сыворотке крови, торможение перекисного окисления липидов, увеличение чувствительности к инсулину, оптимизация гликемического профиля за счет ограничения “быстрых” углеводов и улучшение состава микробиоты кишечника. Пациентам после ИМ не рекомендуется увеличивать в своем пищевом рационе количество потребляемого белка, поскольку

имеется риск почечной дисфункции и увеличение риска смерти, в особенности при наличии хронической болезни почек или сахарного диабета в анамнезе [13]. Однако отрицательное влияние белковой составляющей рациона показано лишь в отношении белка мяса. Незначительное повышение белка (до 1,5 г/кг/сут.) может быть допустимым лишь у пожилых пациентов и лиц с синдромом старческой астении, где существует потребность в синтезе мышечного волокна [13, 14].

В рамках исследования REGARDS (REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke) у 3562 пациентов с ИБС и перенесенным ИМ показана связь питания с риском развития повторных острых форм этого заболевания. Частота смерти от всех причин у пациентов с ИБС имела прямую корреляционную связь с количеством потребляемых животных жиров, жареной пищи, яиц, мясных субпродуктов, переработанного мяса, сладких напитков. Отношение рисков (ОР) смерти от всех причин у пациентов с ИБС при такой системе питания составил 1,57 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-1,91; $p<0,001$). Переход на Средиземноморский тип питания (Средиземноморская диета — СрД) снижал ОР общей и кардиоваскулярной смертности до 0,78 (95% ДИ: 0,62-0,98; $p=0,036$) и 0,80 (95% ДИ: 0,67-0,95; $p=0,014$), соответственно [15, 16].

Согласно другому исследованию по оценке связи развития неблагоприятных событий с типом питания у пациентов после первичного ИМ (медиана наблюдения 24,6 $\pm$ 12 мес.) было показано, что при отсутствии модификации исходных диетических стереотипов пациентов, сложившихся до развития ИМ, ОР повторного ИМ составляет 12,09 (ДИ: 5,09-28,7; $p<0,001$) [17].

По данным популяционного исследования, проведенного в США, рационализация питания у пациентов в возрасте 35-85 лет способствует снижению ежегодных затрат на лечение кардиометаболических заболеваний (ИБС, в частности), составляющих до 50,4 млрд долларов в год (18,2% общих затрат на здравоохранение США) [18].

Существует ряд общепризнанных факторов, потенцирующих высокую приверженность к нерациональному питанию, в частности, доступность и вкусовая привлекательность промышленных “ультрапереработанных” высококалорийных продуктов, содержащих избыточное количество “быстрых” углеводов, соли и транс-жиров, дефицитных по количеству пищевых волокон. Систематическое употребление такой пищи статистически значимо связано с повышением риска заболеваемости и смерти от ИБС [15]. Согласно данным международного многоцентрового исследования PURE (Prospective URban Epidemiological study), все причины, детерминирующие нездоровый рацион, можно условно подразделить на социально-экономические (низкий

уровень доходов и образования, отсутствие семьи), и климато-географические (проживание в городской местности, неблагоприятные метеорологические условия для выращивания фруктов и овощей, территориально ограниченный доступ к свежей морской рыбе и морепродуктам, отдаленность учреждений профилактики). Вышеназванные факторы потенцируют эффект избыточного потребления “ультрапереработанных” продуктов питания [19].

Для повышения приверженности пациентов после ИМ к здоровому питанию (ЗП) неоднократно предпринимались попытки адаптации рациона к задачам по вторичной профилактике в рамках специально разработанных лечебных систем питания, поскольку известно, что с улучшением исходов после перенесенного ИМ связан не отказ от отдельных нездоровых компонентов питания (например, продуктов, содержащих избыточное количество животных жиров), а смена паттернов пищевого поведения с переходом на потребление сбалансированных по составу продуктов с доказанными кардиопротективными свойствами [20]. Иными словами, задача вторичной профилактики — полная перестройка (“перезагрузка”) сложившегося до развития ИМ нездорового типа пищевой модели.

Эффективность такого подхода подтверждается результатами исследования CORDIOPREV (CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREVention) в Испании. В этом исследовании пациенты с ИБС ($n=1002$) на протяжении 7 лет наблюдения с разной степенью комплаенса придерживались СрД. Было выявлено, что высокая степень приверженности СрД была связана с наименьшей частотой новых атеротромботических событий по сравнению с пациентами, которые придерживались стандартных “гипохолестериновых” рекомендаций в питании [21]. Дополнительно у 533 пациентов с эффективной эндоваскулярной реваскуляризацией в течение 180 сут. после ИМ было показано положительное влияние применения СрД в отношении снижения уровня высокочувствительного СРБ [22].

Паттерн питания СрД является сбалансированным рационом по содержанию всех необходимых питательных веществ, включающим достаточную квоту пищевых волокон, МНЖК и ПНЖК (преимущественно за счет оливкового масла и морской рыбы), и характеризуется крайне низким уровнем транс-изомеров жирных кислот и низкой гликемической нагрузкой. СрД составляют “здоровые продукты”: овощи, фрукты, орехи, бобовые и нерафинированные злаки, морская жирная рыба и моллюски, а также ферментированные низкожирные молочные продукты.

Согласно полиэтническому исследованию FAMI (First Acute Myocardial Infarction) у 1478 пациентов (858 из Европы и 620 из Китая) СрД, не-

смотря на все свои преимущества, демонстрирует профилактический эффект лишь у населения Средиземноморья, поскольку связана с высокими финансовыми затратами, экологическими и географическими сложностями при ее соблюдении в других странах [23].

Однако модификация пищевого поведения у пациентов после ИМ даже элементами СрД (с введением нерафинированных растительных масел, орехов и злаков) позволяет снизить число новых “конечных точек” в течение 5 лет наблюдения. Данный эффект показан в исследовании EPIC (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition) ($n=2671$), где продукты, содержащие полиненасыщенные жиры (морская рыба и морепродукты), заменили на более доступные и дешевые ингредиенты с высоким содержанием мононенасыщенных жиров (семечки, орехи, авокадо), получив при этом снижение показателя общей смертности на 18% без различий по полу, возрасту и стране включения пациента [24].

В связи с этим фактом специалисты северной Европы разработали на основании когортного наблюдательного протокола EPIC-Potsdam ($n=27548$) альтернативную СрД Скандинавскую (Нордическую, Датскую) систему питания, также показавшую позитивное влияние на долгосрочный прогноз у мужчин после ИМ и инсульта [25]. Следует отметить, что среди исследований, посвященных вторичной профилактике в постинфарктном периоде, низкую эффективность в отношении снижения показателей смертности и частоты повторных коронарных событий показала низкоуглеводная, богатая жирами кетогенная диета [25, 26].

Исследование Fung TT, et al. ($n=88517$) указывает на возможные преимущества от соблюдения диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension (диетологические подходы к лечению артериальной гипертензии), характеризующейся высоким содержанием фруктов и овощей, растительного белка из бобовых и орехов, а также умеренным количеством обезжиренных молочных продуктов. Согласно представленной системе питания, целесообразным вмешательством является ограничение потребления поваренной соли до 5 г/сут., что способствует стабилизации уровня артериального давления, снижению уровня СРБ, уменьшению частоты новых случаев инсульта ($p=0,002$) и ОКС ($p<0,001$). Однако в литературе встречаются и противоположные данные, связывающие низкую солевую нагрузку при приготовлении пищи с высокой частотой развития конечных точек. Возможности применения диеты DASH в рамках вторичной профилактики еще предстоит высчитать [26].

Остаются недоказанными в рамках вторичной профилактики преимущества длительного потребления антиоксидантных витаминов (А, Е, С) и минералов (магний, калий); нет убедительных

данных о протективном влиянии потребления вина и кофе в отношении прогрессирования атеросклероза [27-29].

Кроме того, не выявлено связи исходов ИМ с долгосрочным потреблением рыбы и морепродуктов, приверженностью вегетарианству или иным диетическим системам, эффективность которых была показана для первичной профилактики ССЗ [30]. В рамках исследований по вторичной профилактике недостаточно изучен эффект от частичной замены насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот на омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновая, докозагексаеновая, альфа-линоленовая), несмотря на доказанное снижение активности сосудистого воспаления и кардиопротективный эффект в виде ингибирования патологического ремоделирования левого желудочка после ИМ [31].

Однако для минимизации атеротромботических рисков у пациентов в постинфарктном периоде на основании исследования Hu P, et al. [32] (n=4308) может быть рекомендовано снижение количества и кратности потребления “ультрапереработанных” продуктов. Среди лиц, употреблявших продукты промышленной переработки (мясные деликатесы, простые углеводы) всего 1 раз/нед. был обнаружен минимальный ОР повторных коронарных событий.

В лабораторных условиях у крыс-самцов линии Wistar после экспериментального ИМ продемонстрирован положительный эффект добавок томатов или ликопина (1 мг ликопина/кг массы тела/день) на показатели ремоделирования сердца. Улучшение диастолической функции происходило за счет увеличения содержания коллагена I и 3 типов в перинфарктной зоне посредством модулирующего влияния на воспалительные цитокины и экспрессию микро-рибонуклеиновой кислоты, ослабления действия ферментов окислительного стресса [33]. На аналогичной популяции животных было показано благоприятное действие добавок розмарина 0,02 или 0,2% в виде уменьшения активности сосудистого воспаления и патологического ремоделирования миокарда [34]. В клинических работах нет подтверждения этим эффектам, что позволяет их обсуждать лишь с позиции дальнейших перспектив для исследования.

Еще одной проблемой является низкая приверженность пациентов к любым рекомендациям по изменению привычного (“нездорового”) образа жизни, в частности к модификации пищевого поведения. Так, в польском исследовании на протяжении 8 мес. постинфарктного периода среди 130 пациентов оценивалась психосоциальная приверженность к употреблению фруктов и овощей, снижающаяся от 20% с момента выписки до 12% к финальному этапу наблюдения. В качестве предикторов некомплаентного поведения была выявлена недостаточная социальная поддержка окруже-

ния и низкая самодисциплина [35]. Согласно голландскому перекрестному анализу 2171 пациентов, перенесших ИМ, индивидуальное психологическое здоровье пациента коррелирует с приверженностью к ЗП (с ежедневным употреблением цельнозерновых злаков, рыбы, нежирных молочных продуктов, овощей, фруктов) [36]. В связи с этим для модификации пищевого поведения после ИМ необходимо применение методов мониторинга психологического статуса пациентов, проведение индивидуального и группового психологического консультирования, немедикаментозной коррекции и фармакотерапии. Необходимо создание условий для оптимизации приверженности к ЗП в окружении пациента. Немаловажным шагом является создание благоприятного психологического климата в семье пациента после ИМ. Это достигается приверженностью к ЗП всех членов семьи, постоянной внешней поддержкой пациента после ИМ в деле изменения сложившихся пищевых паттернов его родными и близкими, дополнительной мотивацией пациента со стороны медицинских работников к самоконтролю за потребляемыми продуктами питания.

Для улучшения немедикаментозного комплаенса пациентов внедряются инновационные системы патронажа и интерактивных визитов, позволяющих улучшать адаптацию пациента к модифицированному пищевому режиму в течение 12 нед. после ИМ посредством дистанционного обучения, психологической помощи и контроля [37]. Регистр Via Crucis на основании анализа медицинских карт показал, что повышением образовательного уровня в области правильного питания у пациентов после ИМ чаще занимаются работники частной медицинской практики, чем государственной системы здравоохранения (48,6 vs 13,2%, $p < 0,001$), что требует оптимизации подходов к вторичной профилактике в условиях государственной медицины [38].

Следует отметить значимость создания государственных программ популяризации и финансирования модели ЗП в рамках вторичной профилактики. Примером таковой является программа BALANCE (The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program), направленная на медицинское просвещение в вопросах питания и поддержки выполнения диетических рекомендаций после ИМ, адаптированных с учетом доступности продуктов питания в регионах Бразилии [39]. Повышению доступности полезных продуктов питания (фрукты, овощи, бобовые, цельнозерновые, молочные продукты с низким содержанием жира, морская жирная рыба) для пациентов после ИМ способствует развитие сети магазинов ЗП (“продуктовых аптек”) [40]. Данные учреждения — это некий гибрид рынка и медицинской организации, основной целью которых является эффективное информирование пациентов о важности ЗП, консультирование по основным его принципам,

обучение легким способам правильного приготовления и непосредственная продажа пищевых продуктов, характеризующихся несомненной пользой для сердечно-сосудистого здоровья по доступным ценам за счет дотаций из государственного бюджета. Еще одной возможностью повышать доступность ЗП в общей популяции является использование талонов, выдаваемых семейными врачами пациентам с ССЗ для покупки “здоровых” продуктов [40].

Перспективным направлением в области вторичной профилактики ИМ также следует считать массовую пропаганду основ ЗП при помощи средств массовой информации и социальных сетей. Однако необходима авторитетная научная экспертиза и одобрение (может быть, с помощью сертификата профессиональных научно-клинических сообществ) всех программ по обучению и пропаганде ЗП, во избежание распространения псевдонаучной, недостоверной, потенциально опасной информации.

Таким образом, изменение нерационального пищевого поведения у пациентов после ИМ является одним из высокоэффективных вмешательств в рамках вторичной профилактики. Необходимо использовать только доказанные по влиянию на прогноз и безопасность модификации диет или отдельных продуктов питания, доступных к воспроизведению вне зависимости от региона прожи-

вания пациента. При этом программы коррекции нерационального пищевого поведения пациента после ИМ должны содержать элементы постоянного контроля, мотивации и, вероятно, социальную финансовую поддержку со стороны государства или фондов страхования.

Заключение

Несмотря на доказанную роль питания в развитии ССЗ, использование принципов правильного питания во вторичной профилактике после ИМ остается низким. Одним из основных превентивных инструментов повторных кардиоваскулярных событий остается гипохолестериновая диета, однако имеются доказательства о потенциальной эффективности и других, более разнообразных систем модификации пищевого поведения пациентов. Основным барьером для внедрения новых подходов остается низкая информированность, инертность врачей и пациентов, а также социально-экономические факторы в странах, не принадлежащих к средиземноморскому региону, что актуализирует значимость изучаемой проблемы.

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

Литература/References

1. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Epidemiological situation as a factor determining the strategy of actions to reduce mortality in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
2. Sedykh DYU, Gorbunova EV, Zikov MV, et al. Factors associated with the risk of death and hospitalization in the development of repeated myocardial infarction. *Creative cardiology*. 2017;11(2):98-108. (In Russ.) Седых Д. Ю., Горбунова Е. В., Зыков М. В. и др. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2017;11(2):98-108. doi:10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108.
3. Gorbunova EV, Bryukhanova IA, Krestova OS, et al. Factors affecting the effectiveness of patient management in the prevention of recurrent coronary events. *Kardiologiia*. 2017;57(3S):17-23. (In Russ.) Горбунова Е. В., Брюханова И. А., Крестова О. С. и др. Факторы, влияющие на эффективность ведения больных при профилактике повторных коронарных событий. *Кардиология*. 2017;57(3S):17-23. doi:10.18087/cardio.2407.
4. Russian Society of Cardiology. Stable ischemic heart disease. *Clinical guidelines* 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/291560-4071-2020-4076.
5. Russian Society of Cardiology. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. *Clinical guidelines* 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/291560-4071-2020-4103.
6. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Siedlecka J, et al. Dietary habits and myocardial infarction in occupationally active men. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019;32(6):853-63. doi:10.13075/ijom.1896.01487.
7. O'Hearn M, Imamura F, Cudhea F, et al. The state of diet quality globally: a systematic assessment of worldwide dietary patterns using the global dietary database (P10-045-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(1):P.nzz034.P10-045-19. doi:10.1093/cdn/nzz034.P10-045-19.
8. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD012345. doi:10.1002/14651858.CD012345.pub3.
9. Li S, Flint A, Pai JK, et al. Dietary fiber intake and mortality among survivors of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2659. doi:10.1136/bmj.g2659.
10. Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:m513. doi:10.1136/bmj.m513.
11. Moludi J, Alizadeh M, Mohammadzad MHS, et al. The Effect of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients After Myocardial Infarction: Results of a Preliminary Double-Blind Clinical Trial. *Psychosom Med*. 2019;81(9):770-7. doi:10.1097/PSY.0000000000000749.

12. Bersch-Ferreira AC, Sampaio GR, Gehringer MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition*. 2017;37:30-36. doi:10.1016/j.nut.2016.12.006.
13. Esmeijer K, Geleijnse JM, de Fijter JW, et al. Dietary protein intake and kidney function decline after myocardial infarction: the alpha omega cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):106-15. doi:10.1093/ndt/gfz015.
14. Virtanen HEK, Voutilainen S, Koskinen TT, et al. Dietary proteins and protein sources and risk of death: The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Am J Clin Nutr*. 2019;109:1462-71. doi:10.1093/ajcn/nqz025.
15. Butler T, Kerley CP, Altieri N, et al. Optimum nutritional strategies for cardiovascular disease prevention and rehabilitation (BACPR). *Heart*. 2020;106(10):724-31. doi:10.1136/heartjnl-2019-315499.
16. Shikany JM, Safford MM, Bryan J, et al. Dietary Patterns and Mediterranean Diet Score and Hazard of Recurrent Coronary Heart Disease Events and All-Cause Mortality in the REGARDS Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008078. doi:10.1161/JAHA.117.008078.
17. Deng X, Zhang S, Shen S, et al. Association of Controlling Nutritional Status Score With 2-Year Clinical Outcomes in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Lung Circ*. 2020;29(12):1758-65. doi:10.1016/j.hlc.2020.02.017.
18. Jardim TV, Mozaffarian D, Abrahams, et al. Cardiometabolic disease costs associated with suboptimal diet in the United States: A cost analysis based on a microsimulation model. *PLoS Med*. 2019;16(12):e1002981. doi:10.1371/journal.pmed.1002981.
19. Miller V, Yusuf S, Chow CK, et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(10):e695-703. doi:10.1016/S2214-109X(16)30186-3.
20. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD009825. doi:10.1002/14651858.CD009825.pub3.
21. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J*. 2016;177:42-50. doi:10.1016/j.ahj.2016.04.011.
22. Makarewicz-Wujec M, Parol G, Parzonko A, et al. Supplementation with omega-3 acids after myocardial infarction and modification of inflammatory markers in light of the patients' diet: a preliminary study. *Kardiol Pol*. 2017;75(7):674-81. doi:10.5603/KP.a2017.0072.
23. Scarano P, Magnoni M, Vergani V, et al. Effect of adherence to Mediterranean diet on first ST-elevation myocardial infarction: Insights from multiethnic case-control study. *Nutrition*. 2019;65:185-90. doi:10.1016/j.nut.2019.03.014.
24. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):871-81. doi:10.1007/s10654-007-9190-6.
25. Galbete C, Kröger J, Jannasch F, et al. Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med*. 2018;16(1):99. doi:10.1186/s12916-018-1082-y.
26. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):713-20. doi:10.1001/archinte.168.7.713.
27. Lee CH, Chan RSM, Wan HYL, et al. Dietary Intake of Anti-Oxidant Vitamins A, C, and E Is Inversely Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes in Chinese-A 22-Years Population-Based Prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(11):1664. doi:10.3390/nu10111664.
28. Levantesi G, Marfisi R, Mozaffarian D, et al. Wine consumption and risk of cardiovascular events after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):282-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.053.
29. van Dongen LH, Mölenberg FJ, Soedamah-Muthu SS, et al. Coffee consumption after myocardial infarction and risk of cardiovascular mortality: a prospective analysis in the Alpha Omega Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):1113-20. doi:10.3945/ajcn.117.153338.
30. Petermann-Rocha F, Parra-Soto S, Gray S, et al. Vegetarians, fish, poultry, and meat-eaters: who has higher risk of cardiovascular disease incidence and mortality? A prospective study from UK Biobank. *Eur Heart J*. 2021;42(12):1136-43. doi:10.1093/eurheartj/ehaa939.
31. Campos-Staffico AM, Costa APR, Carvalho LSF, et al. Omega-3 intake is associated with attenuated inflammatory response and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Nutr J*. 2019;18(1):29. doi:10.1186/s12937-019-0455-1.
32. Hu P, Li Y, Campos H. Fried food intake and risk of nonfatal acute myocardial infarction in the Costa Rica Heart Study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192960. doi:10.1371/journal.pone.0192960.
33. Pereira BLB, Reis PP, Severino FE, et al. Tomato (Lycopersicon esculentum) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J Nutr Biochem*. 2017;46:117-24. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.05.010.
34. Murino Rafacho BP, Portugal Dos Santos P, Gonçalves AF, et al. Rosemary supplementation (Rosmarinus officinalis L.) attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177521. doi:10.1371/journal.pone.0177521.
35. Luszczynska A, Cieslak R. Mediated effects of social support for healthy nutrition: fruit and vegetable intake across 8 months after myocardial infarction. *Behav Med*. 2009;35(1):30-8. doi:10.3200/BMED.35.1.30-38.
36. Rius-Ottenheim N, Kromhout D, Sijsma FPC, et al. Dietary patterns and mental health after myocardial infarction. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186368. doi:10.1371/journal.pone.0186368.
37. Turan Kavradim S, Canli Özer Z. The effect of education and telephone follow-up intervention based on the Roy Adaptation Model after myocardial infarction: randomised controlled trial. *Scand J Caring Sci*. 2020;34(1):247-60. doi:10.1111/scs.12793.
38. Lima TCRM, Silva DGD, Barreto IDC, et al. Quality of Intra-Hospital Nutritional Counseling in Patients with STEMI in the Public and Private Health Networks of Sergipe: The VICTIM Register. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):260-9. doi:10.5935/abc.20190124.
39. Weber B, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, et al. Implementation of a Brazilian Cardioprotective Nutritional (BALANCE) Program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicenter trial. *Am Heart J*. 2019;215:187-97. doi:10.1016/j.ahj.2019.06.010.
40. Donohue JA, Severson T, Martin LP. The food pharmacy: Theory, implementation, and opportunities. *Am J Prevent Cardiol*. 2021;5:100145. doi:10.1016/j.ajpc.2020.100145.

Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии

Осипова Е. В.¹, Осипова Е. А.², Мельникова Л. В.³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Пенза; ²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт. Пенза; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре проведен анализ современных критериев ранней диагностики поражения почек у больных артериальной гипертензией. На основании результатов многочисленных исследований обозначена роль маркеров нарушения фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек и доплерографического исследования почечных артерий в диагностике гипертонической нефропатии. Проведен поиск взаимосвязей между лабораторными критериями поражения почек и показателями дуплексного сканирования почечных артерий при артериальной гипертензии. Сделан вывод о значимости выявления нарушений внутривисцеральной гемодинамики в ранней диагностике гипертонической нефропатии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая нефропатия, почечный кровоток, индекс резистентности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/04-2021

Рецензия получена 30/04-2021

Принята к публикации 30/06-2021



Для цитирования: Осипова Е. В., Осипова Е. А., Мельникова Л. В. Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2882. doi:10.15829/1728-8800-2022-2882

Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy

Osipova E. V.¹, Osipova E. A.², Melnikova L. V.³

¹Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Penza;

²Penza State University, Medical Institute. Penza; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

The review analyzes modern criteria for early diagnosis of renal damage in hypertensive patients. Based on numerous studies, the role of impaired renal function markers and renal artery Doppler ultrasound in the diagnosis of hypertensive nephropathy is indicated. A search was made for the relationship between laboratory criteria for kidney damage and renal Doppler ultrasound characteristics in hypertensive patients. In addition, the importance of revealing intrarenal hemodynamic disorders in the early diagnosis of hypertensive nephropathy was established.

Keywords: hypertension, hypertensive nephropathy, renal blood flow, resistivity index.

Relationships and Activities: none.

Osipova E. V.* ORCID: 0000-0003-3424-7178, Osipova E. A. ORCID: 0000-0002-3503-4564, Melnikova L. V. ORCID: 0000-0003-4688-1272.

*Corresponding author: osylena@yandex.ru

Received: 13/05-2021

Revision Received: 30/06-2021

Accepted: 28/07-2021

For citation: Osipova E. V., Osipova E. A., Melnikova L. V. Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2882. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2882

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МАУ — микроальбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, АТ — время ускорения кровотока, KIM-1 — Kidney Injury Molecule-1 (молекула повреждения почек-1), LFAFP — L-type fatty acid binding protein (в моче — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты), RI — индекс резистентности, Vd — скорость в конце диастолы, Vps — максимальная систолическая скорость.

Актуальность

Проблема раннего выявления поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии

(АГ) чрезвычайно остро стоит перед современным здравоохранением. В первую очередь это обусловлено высокой распространенностью АГ, которая

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osylena@yandex.ru

Тел.: +8 (841-2) 43-58-97

[Осипова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3424-7178, Осипова Е. А. — студентка, ORCID: 0000-0002-3503-4564, Мельникова Л. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4688-1272].

в РФ составляет ~40% [1]. Известно, что основной риск инвалидизации и смерти при этом заболевании связан с возникновением и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Однако не менее важным аспектом оценки риска у больных АГ является необходимость диагностики поражения органов-мишеней [3, 4]. Гипертоническая нефропатия занимает второе место после сахарного диабета в развитии почечной недостаточности. Присоединение поражения почек значительно усугубляет течение болезни и является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5].

Изменения почечного кровотока при АГ играют важную роль в патогенезе гипертонической нефропатии. До сих пор многие аспекты ранней диагностики гипертонической нефропатии остаются малоизученными. Изучение методов диагностики и выявление ранних маркеров поражения почек, безусловно, могут быть важны на доклиническом этапе, когда изменения еще обратимы. Настоящий обзор посвящен поиску авторских работ, связанных с исследованием ранних диагностических маркеров гипертонической нефропатии, анализу особенностей внутривисочечного кровотока при АГ, а также изучению взаимосвязи вазомоторных нарушений с лабораторными критериями почечной дисфункции при АГ.

Цель — на основании анализа современных источников мировой литературы определить значимость лабораторных и доплерографических маркеров поражения почек в ранней диагностике гипертонической нефропатии.

Методологические подходы

Проведен анализ 44 работ из научных баз Google Scholar, PubMed, eLibrary за период 2010–2020 гг, посвященных изучению взаимосвязей между маркерами поражения почек и других органов-мишеней при АГ, по ключевым словам: “hypertensive nephropathy”, “renal blood flow”, “resistance index”, “cystatin C”.

Результаты

Патофизиологические аспекты поражения почек при АГ

Почки обладают феноменальной способностью к саморегуляции, которая позволяет вне зависимости от величины среднего артериального давления (АД) в пределах от 80 до 180 мм рт.ст. поддерживать почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на стабильном уровне. Данный механизм обеспечивается посредством изменения тонуса афферентных артериол клубочков почек. Повышение системного АД вызывает сужение пре- и постгломерулярных сосудов для предотвращения гиперперфузии и гиперфильтрации [6]. У больных АГ

на начальном этапе болезни почечные сосуды адекватно реагируют на регулярные колебания АД. При прогрессировании заболевания с целью сохранения внутривисочечного гомеостаза происходит функциональное, а затем и структурное изменение стенок вовлеченных сосудов [7]. Рост гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты капилляров почечного клубочка приводит к деформации эндотелиоцитов, нарушению межклеточных взаимодействий и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции. Затем утолщается интима приводящих и междольковых артерий, гипертрофируется средний слой стенки — медиа, что приводит к сужению сосудистого просвета, увеличивая сосудистое сопротивление избыточному кровотоку [8]. Узкий просвет приводящей артериолы почечного клубочка является причиной уменьшения поступления крови в клубочек. Вместе с тем, для стабильной работы почек необходим определенный уровень АД, т.к. СКФ напрямую связана с давлением в афферентной артериоле. Для этого включаются внепочечные механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Стимуляция юкстагломерулярных клеток приводит к синтезу ренина и, в итоге, к образованию ангиотензина II, взаимодействующего с рецепторами I типа в стенке отводящей артериолы клубочка, вызывая сужение ее просвета, что, в свою очередь, еще больше способствует росту гидростатического давления, приводящего к увеличению объема фильтрации [9]. Нарушение процессов фильтрации сопровождается альбуминурией и стимуляцией провоспалительных и вазоконстрикторных медиаторов [10, 11]. Усугубление гиперфильтрации уменьшает приток крови в капилляры клубочков, что приводит к развитию гломерулярной ишемии и гломерулосклероза. Снижение количества работоспособных нефронов ведет к росту нагрузки на оставшиеся клубочки, что способствует усилению гиперфильтрации, замыкая, таким образом, “порочный круг” [12]. Единые патофизиологические механизмы приводят к гипертрофии миокарда, сосудистой стенки, структурным и функциональным изменениям почек, ускоряя прогрессирование как почечной, так и сердечной недостаточности [13, 14].

Современные лабораторные методы диагностики гипертонической нефропатии

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества “Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек (ХБП): стратегии кардио-нефропротекции” (2014), почечная дисфункция при АГ устанавливается при наличии следующих критериев: снижение СКФ, выявление микроальбуминурии (МАУ) и изменений в структуре почек с помощью визуализирующих методов исследования [15]. Расчетная СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови

с учетом последних рекомендаций определяется по формулам MDRD и CKD-EPI, также рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта. Этот метод является доступным и простым для клинического применения, однако его диагностическая ценность для исследования функционального состояния почек невысока. В случае, когда концентрация креатинина находится в пределах референсных значений или несколько выше, возможно искажение результатов СКФ [16], что приводит к некорректной диагностике поражения почек. В последние годы для исследования функции почек рассматривается такой перспективный маркер, как цистатин С. В отличие от креатинина концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от возраста и пола [17]. Цистатин С по сравнению с креатинином сыворотки показывает очень высокую чувствительность и специфичность при пороговом значении 0,77 мг/л, что было доказано в работе Wali U, et al. (2019) [17]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция концентрации цистатина С в сыворотке и расчетной СКФ, основанной на цистатине С, с величиной АД ($p=0,0001$) [18]. В исследовании Shardlow A, et al. (2017), включившем 1741 пациента с ХБП С3а или С3b, проводилось сравнение СКФ, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С. Среднее значение расчетной СКФ по цистатину С было значительно ниже, чем среднее значение расчетной СКФ по креатинину — 45,1 мл/мин/1,73 м², 95% доверительный интервал (ДИ): 44,4–45,9 по сравнению с 53,6 мл/мин/1,73 м², 95% ДИ: 53,0–54,1 ($p<0,001$). В этом исследовании было показано, что использование расчетной СКФ по цистатину С не улучшает прогнозирование риска прогрессирования ХБП и смерти от всех причин в этой когорте и, кроме того, связано с увеличением затрат [19]. Таким образом, цистатин С является высокочувствительным и специфичным маркером поражения почек, однако его использование ограничено недостаточной прогностической значимостью и высокими экономическими затратами, что ограничивает его применение в широкой клинической практике.

Наиболее чувствительным маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в настоящее время считается МАУ [20]. Для скрининга используются специальные тестовые полоски для качественного или полуколичественного выявления альбумина и общего белка в моче. Выявление альбуминурии категории А2 указывает на повышение проницаемости эндотелия канальцев нефронов и на наличие эндотелиальной дисфункции сосудов почек. Количественная оценка альбуминурии проводится с помощью иммуноферментных, иммунотурбидиметрических и радиоиммунных методов. В клинической практике широко применяется и обладает значительной диагности-

ческой точностью определение отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи [21, 22].

Широко исследуются биологические маркеры развития гипертонической нефропатии, такие как KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1), LFABP (Ltype fatty acid binding protein, в моче — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и др. Однако сведения по применению биомаркеров в диагностике поражения почек при АГ малочисленны и противоречивы. Кроме того, их использование ограничивается недостаточной специфичностью [23]. Так, в исследовании Kadioglu T, et al. (2016) больные АГ и представители контрольной группы по уровню KIM-1 не различались, хотя была обнаружена положительная корреляция между уровнями KIM-1, систолическим АД, и продолжительностью заболевания ($r=0,308$, $p=0,032$ и $r=0,339$, $p=0,032$, соответственно) [24]. В работе Мироновой С.А. и др. (2018) [25] также не было обнаружено значимого увеличения KIM1 в моче у пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц, однако было выявлено статистически значимое возрастание уровня LFABP в группе с АГ 1й и 2й ст. по сравнению с группой контроля и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ. В группе пациентов с тяжелой АГ отмечалась ассоциация уровня LFABP в моче с показателями “офисного” систолического и диастолического АД ($r=0,479$, $p=0,03$ и $r=0,530$, $p=0,02$, соответственно), среднесуточного систолического и диастолического АД ($r=0,666$, $p<0,0001$ и $r=0,448$, $p=0,009$, соответственно) и длительностью АГ ($r=0,456$, $p=0,03$). В целом, исследование биомаркеров в качестве возможных критериев повреждения почек у больных АГ является перспективным, однако пока неприменимо в широкой клинической практике.

Ультразвуковые методы исследования почечного кровотока в диагностике гипертонической нефропатии

Ультразвуковое исследование почек широко применяется в диагностике причин АГ, в т.ч. в качестве скрининга, т.к. является неинвазивным и информативным диагностическим методом [26]. Оно позволяет проанализировать состояние почек и получить характеристики внутривисцерального кровотока. Допплерографическое сканирование почечных артерий визуализирует кровоток на разных уровнях артериального русла почек с последующим комплексным анализом характера их поражения [27, 28]. Спектральную оценку кровотока обычно проводят в магистральных артериях в устье и воротах почек, а также в сегментарных, междолевых и дуговых почечных артериях [29].

Для анализа почечного кровотока чаще всего используются следующие параметры: максимальная систолическая скорость (V_{ps}), скорость в конце диастолы (V_d), время ускорения кровотока (AT)

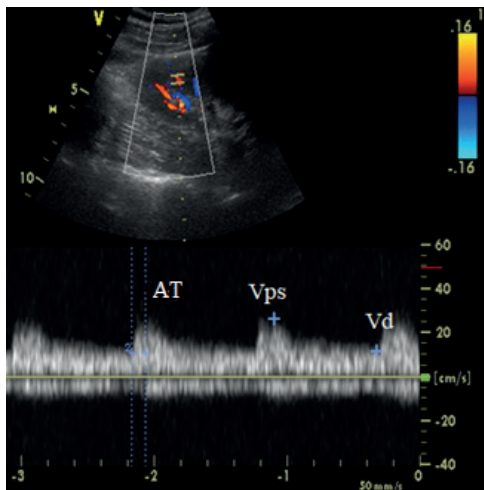


Рис. 1 Спектрограмма кровотока в междолевой почечной артерии.

(рисунок 1), рассчитывается индекс резистентности (RI) по формуле: $(V_{ps}-V_d)/V_{ps}$ [15]. Наиболее значимым показателем, роль которого в диагностике поражения почек при гипертонической болезни подтверждается многочисленными исследованиями, считается RI [30–32]. Повышение его указывает на уменьшение просвета артерий в дистальном сегменте сосудистого дерева почек и связано с увеличением толщины гладкомышечных клеток мелких артериол, а также с возрастанием их тонуса за счёт задержки почками воды и натрия [33]. Верхней границей нормы показателя RI у взрослых, по мнению большинства исследователей, считается значение 0,7, а у детей до 4 лет и пациентов пожилого возраста RI может быть $>0,7$ [34–36]. Однако по данным исследований ряда авторов, используемый в настоящее время критерий $RI >0,7$ указывает на значительное необратимое повреждение почек, когда большая часть клубочков уже склерозирована [37, 38].

Возрастание периферического сосудистого сопротивления является независимым маркером неблагоприятного прогноза почечных и сердечно-сосудистых событий [39]. Таким образом, изучение сосудистых маркеров повреждения почек с применением доплерографии является актуальным и важным направлением дальнейших исследований.

Взаимосвязи различных маркеров поражения почек при АГ

Выявление взаимосвязи лабораторных критериев поражения почек и доплерографических маркеров вазомоторной дисфункции при АГ позволило бы диагностировать гипертоническую нефропатию на более раннем этапе. Обзор немногочисленных авторских работ по данной тематике позволил выявить следующие факты. В исследовании Okura T, et al. (2010) [40], включившем 112 больных АГ, сравнивали 2 группы, различающиеся по величине RI: группа с низким RI ($<0,7$) и группа с высоким RI ($\geq 0,7$). Уровень цистатина С определяли ис-

ходно, а затем повторно — через 12 мес. Оказалось, что уровень цистатина С достоверно повышался в группе с высоким RI по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), тогда как в группе с низким RI он оставался неизменным. Пошаговый регрессионный анализ с использованием исходных значений RI, возраста, пульсового давления, цистатина С, альбумин-креатининового соотношения показал, что исходный RI был единственным независимым определяющим фактором времени. В исследовании Ogawa-Akiyama A, et al. (2018) [41] также было показано, что RI в почечных артериях достоверно коррелирует с уровнем цистатина С в сыворотке крови ($p < 0,0001$, $r = 0,6920$). В многофакторном регрессионном анализе было обнаружено, что уровень цистатина С в сыворотке является значимой детерминантой почечного RI ($p < 0,0001$). Также в многофакторном анализе было выявлено значимое влияние почечного RI $>0,66$ на уровень цистатина С в сыворотке (отношение шансов 2,92, $p = 0,0106$).

Miyoshi K, et al. (2017) оценивали прогностическую связь между RI почек и будущим увеличением МАУ у пациентов с АГ. В исследование были включены 66 пациентов с АГ. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ использовался для определения значимых независимых детерминант увеличения экскреции альбумина с мочой, определяемого как увеличение $>50\%$ отношения альбумин/креатинин в моче через 2 года по сравнению исходными данными. RI был единственной значимой переменной, которая предсказывала увеличение экскреции альбумина с мочой (чувствительность 52,4% и специфичность 84,4%). Таким образом, было установлено, что повышение RI в почечных артериях связано с будущим увеличением МАУ у пациентов с АГ [42].

В работе Искендеров Б. Г. и др. (2013) при проведении однофакторного корреляционного анализа были выявлены достоверные связи RI и функционального состояния почек у больных АГ с СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м². RI имел обратную корреляцию с СКФ ($r = -0,494$; $p = 0,017$) и прямую корреляцию с МАУ ($r = 0,629$; $p = 0,004$). Максимальная систолическая скорость кровотока имела обратную корреляцию с СКФ ($r = -2,455$; $p = 0,023$) [43]. Изучение ранних доплерографических изменений в сосудах почек при АГ показало, что у пациентов с умеренным снижением почечной функции, проявляющимся повышением экскреции альбумина от 30 до 300 мг/сут. и снижением СКФ <90 мл/мин/1,73 м² наблюдалось увеличение диаметров основных стволов почечных артерий и повышение АТ в почечных артериях [44].

Представленные результаты исследований убедительно демонстрируют наличие взаимосвязи между лабораторными и доплерографическими критериями поражения почек при АГ.

Заключение

Таким образом, доплерографические маркеры, такие как RI и AT в почечных артериях, достоверно определяют изменения внутривисцерального кровотока, патогенетически связанные с поражением почек при АГ. Комплексный подход к диагностике гипертонической нефропатии, включающий

доплерографическое и лабораторное исследования, позволяет выявить ее ранние признаки и предотвратить прогрессирование заболевания.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
- 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.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2017; 70(4):687-94. doi:10.1161/HYPERTENSION.117.08314.
- Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? Am J Hypertens. 2015;28(8):958-65. doi:10.1093/ajh/hpv004.
- Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Microvascular injury and the kidney in hypertension. Hipertens Riesgo Vasc. 2018;35(1):24-9. doi:10.1016/j.hipert.2017.03.002.
- Nephrology. National leadership. Short edition/ch. ed. NA Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2020. p. 608. (In Russ.) Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание/гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. с. 608. ISBN: 978-5-9704-5702-3.
- Pathophysiology: textbook: in 2 volumes/ed. VV Novitsky, OI Urazova. 5th ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media, 2020. Vol. 1. p. 896: ill. (In Russ.) Патофизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. с. 896: ил. ISBN 978-5-9704-5721-4.
- Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR. Interrelation of albuminuria, glomerular filtration rate, serum uric acid and blood pressure in persons with normo- and hypertension. Medical alphabet. 2018;1(3):24-8. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. Взаимосвязь альбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевого кислоты сыворотки и уровня артериального давления у лиц с нормо- и гипертензией. Медицинский алфавит. 2018;1(3):24-8.
- Rossi GP, Seccia TM, Barton M, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: general mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(3):451-61. doi:10.1097/HJH.0000000000001599.
- Guide to Internal Medicine/ed. GP Arutyunov, AI Martynov, AA Spassky. M.: GEOTAR-Media, 2015. p. 800. (In Russ.) Руководство по внутренней медицине/под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 800. ISBN: 978-5-9704-3544-1.
- Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and the kidney. Consilium Medicum. 2015;17(10):8-12. (In Russ.) Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и почки. Consilium Medicum. 2015;17(10):8-12.
- Tomilina NA, Volgina GV, Bikbov BT et al. Chronic kidney disease. Selected Chapters of Nephrology. M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 512: ill. (In Russ.) Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. и др. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. с. 512: ил. ISBN: 978-5-9704-4192-3.
- Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
- Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: not so simple! Nephron. 2017;136(4):302-308. doi:10.1159/000469669.
- Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24(3):295-300. doi:10.1097/MNH.0000000000000115.
- Wali U, Hussain MM, Wali N, et al. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. J Pak Med Assoc. 2019;69(3):313-9.
- Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. PLoS Med. 2017;14(10):e1002400. doi:10.1371/journal.pmed.1002400.
- Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: a renal window opened on the cardiovascular system. Focus on microalbuminuria. Adv Exp Med Biol. 2017;956:279-306. doi:10.1007/5584_2016_85.
- Kulakov VV, Villevalde SV, Kobalava ZhD. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus in real practice. Difficult patient. 2017;15(3):49-53. (In Russ.) Кулаков В.В., Виллевадьде С.В., Кобалава Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом в реальной практике. Трудный пациент. 2017;15(3):49-53.
- Kobalava ZD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of epidemiological study CHRONOGRAF. Cardiology. 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д.,

- Виллеваальде С. В., Боровкова Н. Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Кардиология. 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
23. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):44-51. (In Russ.) Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-44-51.
24. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, et al. Urinary kidney injury molecule1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients. Minerva Urol Nefrol. 2016;68(5):456-61.
25. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. Arterial Hypertension. 2018;24(2):223-36. (In Russ.) Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):223-36. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236.
26. Kuo CC, Chang CM, Liu KT, et al. Automation of the kidney function prediction and classification through ultrasound-based kidney imaging using deep learning. NPJ Digit Med. 2019;2:29. doi:10.1038/s41746-019-0104-2.
27. Dillman JR, Smith EA, Coley BD, et al. Ultrasound imaging of renin-mediated hypertension. Pediatr Radiol. 2017;47:1116-24. doi:10.1007/s00247-017-3840-y.
28. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. Semin Vasc Surg. 2013;26(4):134-43. doi:10.1053/j.semvascsurg.2014.06.001.
29. Trufanov GYe, Ryazanova VV. Practical ultrasound diagnostics: a guide for doctors: in 5 volumes. Vol. 2. Ultrasound diagnostics of diseases of the urinary system and male genital organs. M.: GEOTAR-Media, 2016. p. 224. (In Russ.) Труфанов Г. Е., Рязанова В. В. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 2. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов мочевыделительной системы и мужских половых органов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 224. ISBN: 978-5-9704-3903-6.
30. AIUM Practice parameter for the performance of duplex sonography of native renal vessels. J Ultrasound Med. 2020;39(5):E24-E29. doi:10.1002/jum.15260.
31. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. Intern Emerg Med. 2015;10(8):893-905. doi:10.1007/s11739-015-1289-2.
32. Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. Clin Exp Nephrol. 2017;21(3):359-66. doi:10.1007/s10157-016-1323-3.
33. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. J Nephrol. 2019;32(4):527-38. doi:10.1007/s40620-018-00567-x.
34. Shramenko E K, Kuznetsova IV, Potapov VV, et al. Disorders of intrarenal hemodynamics at acute kidney injuries. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2018;2(46):107-19. (In Russ.) Шраменко Е. К., Кузнецова И. В., Потапов В. В. и др. Нарушения внутривисцеральной гемодинамики при остром повреждении почек. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018;2(46):107-19. doi:10.21685/2072-3032-2018-2-12.
35. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. Adv Exp Med Biol. 2017;956:191-208. doi:10.1007/5584_2016_170.
36. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (drin) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. Cardiovasc Diabetol. 2015;14(63):1-9. doi:10.1186/s12933-015-0227-y.
37. Prejbisz A, Warchol-Celińska E, Florczak E, et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. Kardiol Pol. 2016;74(2):142-50. doi:10.5603/KP.a2015.0114.
38. Ștefan G, Florescu C, Sabo AA, et al. Intrarenal resistive index conundrum: systemic atherosclerosis versus renal arteriolosclerosis. Ren Fail. 2019;41(1):930-6. doi:10.1080/0886022X.2019.1674159.
39. Koshel'skaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk. Arterial Hypertension. 2018;24(4):478-89. (In Russ.) Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов Р. С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисцерального сосудистого сопротивления. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):478-89. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
40. Okura T, Kurata M, Irita J, et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. J Nephrol. 2010;23(2):175-80.
41. Ogawa-Akiyama A, Sugiyama H, Kitagawa M, et al. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2018;13(3):e0193695. doi:10.1371/journal.pone.0193695.
42. Miyoshi K, Okura T, Tanino A, et al. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. J Hum Hypertens. 2017;31(1):66-9. doi:10.1038/jhh.2016.38.
43. Iskenderov BG, Budagovskaya ZM, Sisina ON. Effect of a fixed-dose perindopril and amlodipine combination on intrarenal hemodynamic and kidney functional parameters in patients with essential hypertension. Ter Arkh. 2013;85(5):78-83. (In Russ.) Искендеров Б. Г., Будаговская З. М., Сисина О. Н. Влияние фиксированной дозы периндоприла и амлодипина на внутривисцеральные гемодинамические и функциональные параметры почек у пациентов с гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 2013;85(5):78-83.
44. Osipova EV, Melnikova LN. Intrarenal hemodynamics in hypertensive patients. Arterial Hypertension. 2014;20(6):553-8. (In Russ.) Осипова Е. В., Мельникова Л. В. Особенности интрависцеральной гемодинамики у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):553-8.

Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками

Сорокоумов В. А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова». Санкт-Петербург, Россия

Эффективная вторичная профилактика ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) подразумевает длительное лечение оральными антикоагулянтами. Доказано, что применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) является более эффективным, безопасным и удобным для пациента по сравнению с антагонистами витамина К. Однако выбор наиболее эффективного и безопасного из ПОАК, в отсутствие прямых сравнений в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), не может быть надежным из-за неизбежных различий в когортах обследованных пациентов и различий в методических подходах. Следует отметить, что популяция пациентов в РКИ ривароксана (ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) по базовым характеристикам была максимально приближена к популяции российских пациентов с ФП по сравнению с популяциями исследований других ПОАК, а полученные в РКИ результаты дополняются согласующимися данными проспективных исследований реальной клинической практики. Большое значение для обеспечения суммарной пользы от применения ПОАК имеет возможность комплексной защиты пожилого пациента с ФП. При таком подходе, наряду с риском повторного инсульта и возможных геморрагических осложнений, учитываются и другие риски, спо-

собные существенно ухудшать прогноз жизни и здоровья больного с ФП, такие как риск коронарных осложнений, ухудшения фильтрационной функции почек, когнитивных нарушений, способных приводить к низкой приверженности лечению. Терапия ривароксаном дает возможность одновременно снижать перечисленные риски, обеспечивая комплексную защиту пожилого пациента с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, прямые оральные антикоагулянты, вторичная профилактика ишемического инсульта.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР» 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Поступила 09/11-2021

Рецензия получена 09/12-2021

Принята к публикации 16/12-2021



Для цитирования: Сорокоумов В. А. Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):3122. doi:10.15829/1728-8800-2022-3122

Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management

Sorokoumov V. A.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

Effective secondary prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation (AF) implies long-term oral anticoagulant therapy. It has been proven that the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is more effective, safer and more convenient for a patient than vitamin K antagonists. However, the selection of most effective and safe DOAC represented without direct comparisons in randomized controlled trials (RCTs) cannot be reliable due to the inevitable differences in the cohorts of studied patients and differences in methodological approaches. It should be noted that the population of patients in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) in terms of basic characteristics was as close as possible to the Russian population of AF patients compared with study populations of other DOACs. Of great importance for ensuring the overall benefit from DOACs is the possibility of

comprehensive protection of the elderly patient with AF. This approach, along with the risk of recurrent stroke and possible bleeding events, takes into account other risks that can significantly worsen the prognosis and health of a patient with AF, such as the risk of coronary events, impairment of renal function, and cognitive impairment that can lead to low adherence to treatment. Rivaroxaban therapy makes it possible to simultaneously reduce the listed risks, providing comprehensive protection for an elderly patient with AF.

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

Relationships and Activities. This publication was supported by AO BAYER dated 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Sorokoumov V. A. ORCID: 0000-0001-7527-1882.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vasorokoumov@yandex.ru

Тел.: +7 (911) 980-97-39

[Сорокоумов В. А. — д. м. н., профессор кафедры неврологии, ORCID: 0000-0001-7527-1882].

Corresponding author: vasorokoumov@yandex.ru

Received: 09/11-2021

Revision Received: 09/12-2021

Accepted: 16/12-2021

For citation: Sorokoumov V.A. Anticoagulant therapy for the prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a comprehensive risk management. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3122. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3122

ABK — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМ/ОКС — инфаркт миокарда/острый коронарный синдром, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ОАК — оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) составляет >80% всех острых нарушений мозгового кровообращения [1]. Для возникновения ИИ, как и для транзиторной ишемической атаки (ТИА), имеется много причин, которые могут вызывать острую очаговую ишемию головного мозга: как основные — артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца, в первую очередь, фибрилляция предсердий (ФП), так и более редкие, в т.ч. наследственно обусловленные.

Частая причина ИИ и ТИА — кардиогенная эмболия, прежде всего вследствие ФП, особенно у пожилых пациентов, т.к. с возрастом число пациентов с ФП закономерно увеличивается, и в то же время сам возраст является одним из самых сильных предикторов и факторов риска (ФР) инсульта [2].

Самостоятельная проблема — пациент с уже перенесенным инсультом. Инсульт в анамнезе — наиболее значимый ФР повторного инсульта, как правило, более тяжелого и инвалидизирующего, с высоким риском летального исхода. Значительная часть таких инсультов у пожилых людей возникает вследствие ФП, и их выявление часто требует сложной и длительной регистрации ритма сердца [3].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2020г, для комплексного управления ФП рекомендуется алгоритм ABC (Atrial fibrillation Better Care includes A (avoid stroke), B (better symptom control), and C (cardiovascular risk factors and comorbid conditions management)), где А — это антикоагулянтная терапия/профилактика инсульта, В — это лучший контроль симптомов, а С — сопутствующие заболевания и управление ФР [4]. Важно помнить, что необходимо одновременно снижать ряд рисков, каждый из которых может разрушить жизнь пожилого пациента с ФП: риски инсульта, кровотечений и коронарных событий, риск ухудшения функции почек, снижение приверженности, влияющей на профиль эффективности и безопасности принимаемой терапии. Оптимизация профилактики инсульта и включение пациента в диалог играют ключевую роль в комплексном подходе управления ФП.

Пациент с ИИ на фоне ФП нуждается в своевременном начале вторичной профилактики ИИ, а именно проведении антикоагулянтной терапии. Длительное лечение с помощью оральных антикоагулянтов (ОАК) является сегодня единственно эффективным для профилактики повторных эпизодов кардиогенной эмболии при ФП. Предпочтительным выбором, согласно действующим клиническим рекомендациям, являются, при отсутствии противопоказаний, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К (ABK) (варфарин) [5].

Однако выбор определенного ПОАК для конкретного пациента — непростая задача. С позиции доказательной медицины следует в первую очередь опираться на результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и их мета-анализы [6].

Практикующему врачу важно понимать, какая выборка пациентов была включена в то или иное РКИ, насколько эта популяция близка к его ежедневной практике. Поэтому при изучении результатов РКИ следует обращать внимание на средний возраст больных, включенных в исследование, а также на число пациентов в возрасте >75-80 лет; степень риска инсульта на входе в исследование по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)) или CHA₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) и риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly); количество пациентов с инсультом в анамнезе, а также размеры выборок пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сразу можно отметить, что общая выборка пациентов в РКИ ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), изучавшем

профиль эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП, оказалась наиболее приближенной к реальной клинической практике российского врача [7]. Пациенты, включенные в исследование ROCKET AF, были старше, с более высоким риском инсульта (средний балл по шкале CHADS2 = 3,5) и кровотечений (средний балл по шкале HAS-BLED = 3), с наибольшей долей пациентов, уже перенесших инсульт, а также с наибольшей долей коморбидных больных с ХБП, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, в сравнении с пациентами в исследованиях RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) (дабигатран) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (апиксабан) [8-10].

Тем не менее, несмотря на высокий риск инсульта по шкале CHADS2, у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и наблюдавшихся до момента развития события, весь период, пока они получали лечение в соответствии с группой рандомизации или в течение 2 дней после прекращения терапии, в сравнении с терапией варфарином, наблюдалось снижение отношения рисков (ОР) инсульта на 21% (ОР — 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,66-0,96; $p=0,02$) наряду с меньшим риском фатальных (ОР — 0,50, 95% ДИ: 0,31-0,79; $p=0,003$), внутричерепных кровотечений (ОР — 0,67, 95% ДИ: 0,47-0,93; $p=0,02$) и кровотечений в жизненно-важных органах (ОР — 0,69, 95% ДИ: 0,53-0,91; $p=0,007$) [8].

Инсульт в анамнезе

Принимая решение о выборе того или иного антикоагулянта пациенту с ФП для вторичной профилактики ИИ, важно обратить внимание на следующий факт: в исследовании ROCKET AF доля пациентов с инсультом/ТИА/системной эмболией в анамнезе была наибольшей — 55% (3916 пациентов в группе ривароксабана), в исследовании RE-LY — 20% (1195 в группе дабигатрана) и в исследовании ARISTOTLE — 19% (1748 пациентов в группе апиксабана) [8-10].

Заранее запланированный субанализ профиля эффективности и безопасности ривароксабана во вторичной профилактике инсульта в сравнении с варфарином показал, что кумулятивная частота инсультов и системных эмболий на 100 пациенто-лет у пациентов с этими событиями в анамнезе выше (2,87%), чем у пациентов без этих событий (1,66%) (ОР — 1,70, 95% ДИ: 1,44–2,02; $p<0,0001$).

По результатам субанализа исследования ROCKET AF профиль эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином был сопоставим у пациентов, перенесших ИИ или ТИА (ОР — 0,94, 95% ДИ: 0,77-1,16), и у пациентов без этих событий (ОР — 0,77, 95% ДИ: 0,58-1,01; p взаимодействия

=0,23). При этом профиль безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином оставался таким же благоприятным у пациентов с ФП и ИИ/ТИА в анамнезе (ОР — 0,96, 95% ДИ: 0,87-1,07), как и у пациентов без таких событий (ОР — 1,10, 95% ДИ: 0,99-1,21; p взаимодействия =0,08).

Таким образом, профили эффективности и безопасности ривароксабана, в сравнении с варфарином, у пациентов с ФП не зависели от наличия или отсутствия ИИ/ТИА в анамнезе, что свидетельствует о том, что препарат подходит как для первичной, так и для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП.

Данные российского проспективного когортного многоцентрового наблюдательного исследования NEURO-XAR дополнили доказательства благоприятного профиля эффективности и безопасности применения ривароксабана для вторичной профилактики инсульта при неклапанной ФП, продемонстрированные в субанализе РКИ ROCKET-AF [11]. Так же, как и в РКИ ривароксабана, в данном исследовании участвовали пациенты с ФП и высоким риском инсульта. Согласно результатам исследования NEURO-XAR, частота повторного ИИ и геморрагических осложнений у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе в реальной практике была низкой и составила <1%.

Возраст — один из основных ФР инсульта у пациентов с ФП. В субанализах РКИ ROCKET AF, RE-LY и ARISTOTLE число пациентов в возрасте ≥ 75 лет составляло 44, 40 и 31%, соответственно; уже эти различия могли определять риски инсультов и системных эмболий, а также кровотечений в каждой из этих популяций [8-10]. Тем не менее, субанализ пациентов в исследовании ROCKET AF показал увеличение общей клинической пользы (комбинированная частота жизнеугрожающих кровотечений, негеморрагических инсультов и смертности от всех причин) при назначении ривароксабана (в сравнении с варфарином) пациентам с ФП в возрасте >75 лет в сравнении с более молодыми пациентами [12].

По данным метаанализа, опубликованного в 2019г, препараты из группы ПОАК существенно снижали риск инсульта и эмболии без увеличения числа случаев больших кровотечений. Степень снижения риска инсульта (по сравнению с варфарином) была существенно выше у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами [13].

Кроме того, важным ФР развития геморрагических осложнений при приеме ОАК является возраст. В отношении благоприятного профиля безопасности ПОАК, а именно ривароксабана, в сравнении с АВК особенно показательны результаты крупномасштабного проспективного исследования реальной практики SAFIR-AC (Bleeding risk in Elderly Subjects Aged more than 80 years in atrial

Fibrillation treated by Rivaroxaban AntiCoagulant), дополняющего результаты применения ПОАК у мало представленной в РКИ этих препаратов популяции пациентов с ФП старческого возраста [14]. Средний возраст пациентов составил $86,0 \pm 4,3$ года, а 23% пациентов были в возрасте ≥ 90 лет; 995 пациентов в группе ривароксабана и 908 в группе варфарина наблюдались до 1 года. Пациенты в группе ривароксабана имели высокий риск инсульта — средний балл по CHA₂DS₂-VASc составил $4,6 \pm 1,4$, при этом средний балл по шкале HAS-BLED — $2,0 \pm 0,9$ (пациенты групп сравнения были сбалансированы по ряду ковариат в рамках модели регрессии Кокса). Лечение ривароксабаном сопровождалось меньшим риском больших ОР $0,53$, 95% ДИ: $0,37-0,75$ ($p < 0,001$), внутримозговых — ОР $0,38$, 95% ДИ: $0,18-0,82$ ($p < 0,05$), и смертельных — ОР $0,42$, 95% ДИ: $0,18-0,99$ ($p = 0,04$) кровотечений в сравнении с АВК, с тенденцией к уменьшению количества инсультов и смертности. Надо отметить, что на сегодняшний день проспективные данные реальной клинической практики применения ПОАК для столь возрастной популяции пациентов получены только для ривароксабана.

Еще одним из важнейших ФР, влияющим в зависимости от стадии на частоту неблагоприятных исходов в виде как инсультов, так и кровотечений, является ХБП, что крайне важно учитывать при назначении антикоагулянтной терапии [15]. Поэтому у всех больных с ФП особенно важен регулярный контроль за динамикой выделительной функции почек, даже если на начальном этапе антикоагулянтной терапии диагноза ХБП как такового у пациента нет.

Только в исследовании ROCKET AF было проспективно запланировано изучение сниженной дозы ривароксабана 15 мг 1 раз/сут. для пациентов с ФП и ХБП ($n = 1474$, 21% от общей популяции). В уязвимой популяции пациентов с ФП и сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин), средний возраст которой составил 79 лет, благоприятный профиль эффективности ривароксабана сопровождался статистически значимо меньшим риском смертельных кровотечений по сравнению с варфарином [16]. При этом единственным критерием для назначения сниженной дозы служил клиренс креатинина 30–49 мл/мин. В РКИ RE-LY выбор сниженной дозы изучаемого препарата осуществлялся случайным образом, а в РКИ ARISTOTLE сниженная доза назначалась при наличии 2-х критериев из 3-х: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л [9, 10]. Наличие одного четкого критерия удобно для повседневной практики, поскольку уменьшается вероятность врачебной ошибки в выборе дозы ПОАК.

Правильная и своевременная оценка выделительной функции почек — важный аспект в ве-

дении пациента с ФП и в вопросе выбора ПОАК и его корректной дозы. А как показывает анализ реальной практики, такая проблема существует; пожилые пациенты и пациенты с высоким риском кровотечений чаще получают необоснованно сниженную дозу ПОАК, и, значит, не получают надежной защиты от ишемических событий [17].

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при правильном подборе дозы препарата профиль эффективности и безопасности ривароксабана не зависит от клиренса креатинина [16].

В РКИ ривароксабана, апиксабана и дабигатрана не включались пациенты с ХБП 4–5 стадии. В этом свете вызывает интерес многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (рандомизация в группы ривароксабана и варфарина 2:1), целью которого была оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации до 15–29 мл/мин/1,73 м² при наличии ФП [18]. Примечательно, что помимо таких ФР кровотечений, как пожилой возраст и тяжелое нарушение почечной функции, почти половина пациентов в группе ривароксабана имела дополнительный ФР — анемию. Были получены следующие результаты: у пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо реже развивались малые кровотечения по шкалам BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — 42,4 vs 72,2% в группе варфарина ($p < 0,01$) и все клинически значимые (малые, клинически значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) — 10,9% в группе ривароксабана vs 27,7% в группе варфарина ($p = 0,03$). Число повторных госпитализаций составило 43% пациентов в группе ривароксабана и 48% пациентов в группе варфарина ($p = 0,57$), из них по экстренным причинам 36,9 vs 40,7% в группах ривароксабана и варфарина, соответственно.

Таким образом, в РКИ и исследованиях в рамках реальной клинической практики был продемонстрирован благоприятный профиль эффективности ривароксабана как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта при ФП, который сопровождался высокими показателями безопасности, полученными для пациентов с различными ФР кровотечений (пожилой и старческий возраст; ХБП, в т.ч. тяжелая и сопровождающаяся анемией; пациенты с высоким риском кровотечений согласно оценке по шкале HAS-BLED).

Тем не менее, отсутствие прямого сравнения профиля эффективности и безопасности различных представителей ПОАК между собой в рамках РКИ не позволяет однозначно ответить на вопрос предпочтительности какого-либо из них [19, 20]. На оптимальный выбор препарата влияет его способ-

ность снижать многие риски одновременно, участвуя в комплексной защите пожилого пациента с ФП и улучшении прогноза жизни.

Одним из серьезных рисков, влияющих на прогноз при ФП, является снижение почечной функции [21]. Учитывая тот факт, что распространенность ХБП среди пациентов с ФП достигает 49%, было бы предпочтительно выбрать такой ПОАК, который не только снижает риск инсульта и имеет надежный профиль безопасности, но помогает сохранить функцию почек, или, как минимум, замедлить ее ухудшение [22]. Такой подход оправдан, т.к. длительный прием ОАК тоже может отрицательно влиять на динамику выделительной функции почек. У пациентов с ФП применение АВК может способствовать ее снижению, что, возможно, обусловлено повышением кальцификации почечных сосудов [23]. Скорость такого снижения может быть неодинакова для разных ПОАК — она меньше, чем при лечении АВК (варфарином), у дабигатрана и ривароксабана, но не у апиксабана, что нашло отражение в рекомендациях АНА/ACC/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society) 2019г [24, 25]. Интересные данные были получены в вышеупомянутом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с ФП и ХБП 4-й стадии: было выявлено статистически значимое улучшение экскреторной функции почек (уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации (по СКД-EPI и Кокрофту-Голту) в группе ривароксабана по сравнению с варфарином [18].

Полученные данные могут свидетельствовать о благоприятном влиянии ривароксабана на сохранность фильтрационной функции почек по сравнению с варфарином у пациентов с ФП.

Пациентам с ФП необходимо тщательно оценивать риски сердечно-сосудистых заболеваний. Сравнительная оценка смертельных исходов при длительном наблюдении пациентов с ФП, получающих антикоагулянты, показывает, что большая их часть приходится на сердечно-сосудистые причины, в т.ч. на инфаркт миокарда, и сравнительно небольшая доля смертей была вызвана инсультами [26, 27].

Один из сложных вопросов — влияние ОАК на острую коронарную патологию и возможная связь этого влияния с механизмом действия определенного ОАК. Попытка выяснить этот вопрос с помощью наблюдательных исследований указывает на существование такой проблемы, но окончательно ее не решает. Анализ данных 28 РКИ позволил предположить, что частота инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома была выше при лечении дабигатраном и статистически значимо ниже — ривароксабаном в сравнении с группой контроля [28]. В аналогичном более позднем ме-

таанализе 12 РКИ шансы оказаться лучшим выбором с позиции снижения риска коронарных событий у пациентов с ФП составили 53,5% для ривароксабана, 33,8% для апиксабана, 1,2% для АВК, и 0,007% для дабигатрана [29].

Эти данные указывают на возможность значительной неоднородности влияния различных ПОАК на риски коронарных событий у пациентов с ФП или венозными тромбозами, и эти различия могут влиять на выбор лечения.

Геморрагические осложнения у больных с ФП, принимающих ОАК

Общий риск кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ОАК, как правило, значительно меньше, чем риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому важно в первую очередь обеспечить защиту пациентов с ФП от тромбоэмболических событий [4, 5].

Высокий риск кровотечений не является причиной отказа от терапии ПОАК, если нет абсолютных противопоказаний для такого лечения [2]. Более того, на практике пациенты с ФП чаще сталкиваются с малыми “досаждающими”, клинически незначимыми кровотечениями [30].

По данным регистра ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) малые “досаждающие” кровотечения не приводят к ухудшению прогноза, и не являются предикторами больших, жизнеугрожающих кровотечений. Почти треть пациентов с ФП в реальной практике по данным регистра ORBIT AF прекращает прием антикоагулянтов по причинам, связанным с кровотечениями [31]. Отмена или перерыв в приеме ПОАК может привести к ТИА или ИИ [32]. Согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, малые кровотечения требуют отмены ПОАК лишь на один день. При этом важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема антикоагулянтной терапии даже в случае рецидивирования малых кровотечений [33].

Одна из задач лечащего врача по профилактике геморрагических осложнений заключается в проведении необходимых исследований. При этом проведение фиброгастроуденоскопии большинству пациентов перед началом лечения ПОАК и в процессе его значительно снижает риски желудочно-кишечных кровотечений. Важно оценить частично модифицируемые и модифицируемые ФР и составить индивидуальный план управления рисками в тесном контакте с пациентом и его близкими [7]. Еще до начала лечения пациенту следует объяснить правила поведения для снижения рисков кровотечений и действия в случае urgentных ситуаций. В редких случаях может быть принято решение об отказе от антикоагулянтной терапии и, возможно, об окклюзии ушка левого предсердия.

Особый интерес представляет публикация результатов наблюдения влияния 3-х ПОАК на слизистую желудочно-кишечного тракта, которое показало, что через 3 мес. терапии нет достоверных различий в частоте клинически и эндоскопически значимых кровотечений из желудочно-кишечного тракта ни на одном из ПОАК в сравнении с варфарином, а основной причиной кровотечений авторы называют присутствие *Helicobacter pylori* [34]. Эти данные указывают на первостепенное значение обследования пациентов до начала длительной антикоагулянтной терапии.

Что может влиять на приверженность пациентов с ФП лечению ОАК

Приверженность, особенно в условиях любого длительного (пожизненного) лечения, может зависеть, в первую очередь, от результатов его эффективности и безопасности, доступности и, конечно, от поддержки врачей. Реальную помощь в улучшении приверженности лечению могут оказать календарная упаковка препарата, небольшой размер таблетки/капсулы, а также возможность измельчения таблетки с последующим приемом с жидкой пищей. Эти моменты учтены в форме выпуска ривароксабана.

Кроме того, приверженность лечению сильно зависит от состояния когнитивных функций; ухудшение памяти неизбежно снижает приверженность лечению, особенно при недостаточном повседневном контроле со стороны родных. Надо учитывать, что не только пожилой возраст, но и ФП часто сочетается со снижением памяти [35, 36].

Перенесенный инсульт, особенно повторный, может значительно ухудшать когнитивные функции, что, в свою очередь сопровождается снижением приверженности лечению, в т.ч. ОАК, и повышает риск ИИ [37]. В целом, показатели эффективности и безопасности лечения ПОАК в значительной мере зависят от создания условий для сохранения высокой приверженности.

Особое значение имеет режим приема ПОАК: 1 или 2 раза/сут. В ряде исследований показано, что ПОАК с однократным режимом дозирования (пре-

жде всего ривароксабан) обладают более высокими показателями постоянства приема и приверженности к терапии в сравнении с ПОАК, принимаемыми 2 раза/сут. [38, 39]. Частота случаев некомплаентности у пожилых пациентов с ФП была меньше при применении ривароксабана в сравнении с дабигатраном (на 28,8%) и апиксабаном (на 23,9%). Однократный прием и календарная упаковка особенно удобны для пожилых больных с нарушениями памяти и необходимостью принимать ежедневно несколько препаратов.

Заключение

Применение в практике ПОАК, как альтернативы АВК варфарину, сделало длительную антикоагулянтную терапию более эффективной, безопасной и удобной для пациентов с ФП не только для первичной, но и вторичной профилактики инсультов.

Достижение основных целей лечения — снижения заболеваемости, сосудистой смертности и смертности от всех причин — с помощью ПОАК зависит не только от обоснованного их назначения, но и от активного взаимодействия врача и пациента, чему уделяется все больше внимания ведущими экспертами. Необходим комплексный подход, позволяющий нивелировать максимальное количество рисков, которые могут существенно повлиять на жизнь и здоровье пожилого пациента с ФП. Вопросы организации такого подхода занимают все больше места в международных и отечественных Рекомендациях 2020-2021гг.

Защитить пациента комплексно, что подразумевает наряду со снижением риска инсульта при высоких показателях безопасности, снижение риска коронарных осложнений и ухудшения функции почек, а также достижение высокой приверженности терапии, без которой невозможно получение ожидаемых результатов лечения, вполне реально при применении ривароксабана.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР» 12.2021 (PP-XAR-RU-0865-1).

Литература/References

1. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.str.24.1.35.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840-4. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
3. Lowres N, Neuback L, Redfern J, et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. Thromb Haemost. 2013;110(2):213-22. doi:10.1160/TH13-02-0165.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):546-7.
5. Steffel J, Heidbüchel H. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: comment-Authors' reply. Europace. 2021;23(10):1685-6. doi:10.1093/europace/ehab218.

6. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet*. 2001;357(9254):455-62. doi:10.1016/S0140-6736(00)04017-4.
7. Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
11. Fonyakin AV, on behalf of the research team. Application rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. Results of Russian prospective, multicenter, observational study Neuro-Xar. *Kardiologiya*. 2016;4:49-53. (In Russ.) Фоныкин А.В. от имени рабочей группы исследователей. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования Neuro-Xar. *Кардиология*. 2016;4:49-53. doi:10.18565/cardio.2016.4.49-53.
12. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
13. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;81:209-14. doi:10.1016/j.archger.2018.12.013.
14. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. doi:10.1136/heartjnl-2020-317923.
15. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(23):2262.
16. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
17. Napalkov DA, Sokolova AA, Gabitova MA, et al. Anticoagulant Therapy in Difficult Patients with Atrial Fibrillation: When the Risks of Embolism and Bleeding Are Comparable. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):785-9. (In Russ.) Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А. и др. Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):785-9. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789.
18. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94-100. (In Russ.) Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
19. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1157-63. doi:10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2011;10(1):27.
20. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):503-11. doi:10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1021.
21. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
22. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
23. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002665. doi:10.1161/JAHA.115.002665.
24. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
25. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(6):e285.
26. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
27. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19(5):722-33. doi:10.1093/europace/euw112. Erratum in: *Europace*. 2017;19(4):543.

28. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592.
29. Tornyo A, Kehl D, D'Ascenzo F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):483-94. doi:10.1016/j.pcad.2015.12.001.
30. Salpagarova ZK, Andreev DA, Sichev DA, et al. Anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. *Sechenov Medical Journal*. 2016; 2(24):4-7. (In Russ.) Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А. и др. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. *Сеченовский вестник*. 2016;2(24):4-7.
31. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168(4):487-94. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.002.
32. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):651-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.057.
33. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
34. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):363. doi:10.3390/medicina56070363.
35. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556-64. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
36. Demenko TN, Chumakova GA, Chugunova YuV. Cognitive function in patients with atrial fibrillation (review). *Annaly aritmologii*. 2015;12(4):215-24. (In Russ.) Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2015;12(4):215-24. doi:10.15275/annaritm.2015.4.3.
37. Ozaki AF, Choi AS, Quan TLe, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
38. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-07.
39. Coleman CI, Matthew SR, Diana MS, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):669-80. doi:10.1185/03007995.2012.677419.

Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях

Кочергин Н. А., Кочергина А. М.

ФГБНУ «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Внутрисосудистая визуализация нестабильных бляшек *in vivo* имеет большой потенциал для прогнозирования коронарных событий. В настоящее время существует несколько методов внутрисосудистой визуализации, которые позволяют верифицировать компоненты бляшки и, соответственно, ее уязвимость. Наиболее распространенными являются виртуальная гистология внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптическая когерентная томография. В ряде исследований доказано, что с помощью этих методов визуализации возможна стратификация риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также оценка эффективности медикаментозной терапии. В настоящей статье описаны преимущества и недостатки внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии в выявлении уязвимых поражений коронарных артерий.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, внутрисосудистый ультразвук, нестабильная бляшка, фиброатерома с тонкой капсулой.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7.

Поступила 13/05-2021

Рецензия получена 06/07-2021

Принята к публикации 24/07-2021



Для цитирования: Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909

Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries

Kochergin N. A., Kochergina A. M.

Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Intravascular imaging of vulnerable plaques *in vivo* has great potential for predicting coronary events. Currently, there are several methods of intravascular imaging, which make it possible to verify the components of the plaque and, accordingly, its vulnerability. The most common are virtual-histology intravascular ultrasound and optical coherence tomography. Several studies have shown that these imaging techniques can stratify the risk of adverse cardiovascular events, as well as assess the effectiveness of drug therapy. This article will describe the advantages and disadvantages of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying vulnerable coronary lesions.

Keywords: optical coherence tomography, intravascular ultrasound, vulnerable plaque, thin-cap fibroatheroma.

Relationships and Activities. The article was supported by the grant of the President of the Russian Federation МК-1673.2020.7.

Kochergin N. A.* ORCID: 0000-0002-1534-264X, Kochergina A. M. ORCID: 0000-0003-3998-7028.

*Corresponding author:

nikotwin@mail.ru

Received: 13/05-2021

Revision Received: 06/07-2021

Accepted: 24/07-2021

For citation: Kochergin N. A., Kochergina A. M. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2909. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2909

ВГ — виртуальная гистология, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистые события, ФАТК — фиброатерома с тонкой капсулой, PROSPECT — The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree, VIVA — VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikotwin@mail.ru

Тел.: +7 (908) 952-32-35

[Кочергин Н. А.* — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-1534-264X, Кочергина А. М. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0003-3998-7028].

Введение

Незначимое, склонное к разрыву коронарное поражение получило в литературе название “нестабильная бляшка” [1]. Чтобы выяснить природу нестабильной/уязвимой бляшки, были проведены многочисленные патогистологические исследования. Их результаты внесли значительный вклад в понимание патофизиологии уязвимой бляшки. Нестабильные бляшки включают большое липидное ядро, тонкую фиброзную капсулу, положительное ремоделирование артерии, инфильтрацию макрофагов и наличие неоваскуляризации [2].

Благодаря внутрисосудистой визуализации, в условиях *in vivo* можно оценить морфологию и характер бляшки, определяющие ее уязвимость. Основными методами выявления нестабильных бляшек стали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией (ВГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Ряд исследований были посвящены изучению эффективности этих методов внутрисосудистой визуализации в оценке морфологии бляшек. Параллельно с этим в нескольких проспективных исследованиях оценивалась прогностическая значимость внутрисосудистой визуализации в выявлении уязвимых бляшек и пациентов, которые подвержены высокому риску сердечно-сосудистых событий (ССС). В настоящем обзоре представлены доказательная база, а также преимущества и недостатки ВСУЗИ с ВГ и ОКТ при выявлении нестабильных бляшек.

ВСУЗИ с ВГ

В 1990г было разработано ВСУЗИ [3]. Одним из ключевых преимуществ ВСУЗИ является то, что оно позволяет выполнить количественный анализ объема бляшки *in vivo*. Кроме того, ВСУЗИ стало инструментом для оценки эффективности лекарственных препаратов благодаря возможности осуществления количественного анализа и хорошей воспроизводимости исследования. Что касается способности ВСУЗИ для визуализации уязвимых бляшек, в ряде исследований было доказано, что ослабление ультразвуковых сигналов соответствует наличию некротического ядра. ВСУЗИ с ВГ определяет четыре тканевых компонента бляшки: фиброзный, липидный, некротический и кальцинированный. Соответствие результатов ВГ при проведении ВСУЗИ и данных гистологии в выявлении структур бляшки составило 87,1, 87,1, 88,3 и 96,5% для фиброзных и липидных компонентов, некротического ядра и кальцинированного компонента, соответственно [4].

Brown A, et al. исследовали способность ВСУЗИ с ВГ идентифицировать фиброатерому с тонкой капсулой (ФАТК) в сравнении с гистологией [5]. Это исследование показало, что диагностическая точность и чувствительность ВСУЗИ с ВГ состави-

ли 76,5 и 83,6%, соответственно. ВСУЗИ с ВГ позволяет визуализировать большое некротическое ядро, но имеет ограничение для правильной оценки тонкой фиброзной капсулы. Так, в исследовании [6] было показано, что положительная прогностическая ценность ВСУЗИ для выявления ФАТК составляет всего 19%.

Поскольку поражения, содержащие как большое некротическое ядро, так и выраженный липидный компонент, представляют повышенный риск развития ССС, возникает вопрос, может ли ВСУЗИ с ВГ предсказать неблагоприятный исход. В крупнейшем проспективном исследовании PROSPECT (The Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) изучалось прогностическое значение ФАТК, выявленной с помощью ВСУЗИ с ВГ, на развитие ССС. В исследование было включено 697 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). С помощью ВСУЗИ с ВГ были идентифицированы 596 ФАТК у 313 пациентов. Средний период наблюдения составил 3,4 года. Было продемонстрировано, что ФАТК является независимым предиктором серьезных неблагоприятных ССС — отношение шансов (ОШ)=3,35, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,77-6,36 ($p<0,001$), а также инсулин-потребный сахарный диабет — (ОШ=3,32, 95% ДИ: 1,43-7,72 ($p=0,005$), площадь бляшки $>70\%$ — ОШ=5,03, 95% ДИ: 2,51-10,11 ($p<0,001$) и минимальная площадь просвета $\leq 4,0 \text{ мм}^2$ — ОШ=3,21, 95% ДИ: 1,61-6,42 ($p=0,001$). Следует отметить, что вероятность неблагоприятного исхода увеличивалась при сочетании ВСУЗИ-признаков (без признаков — 0,3%, 1 признак — 4,8%, 2 признака — 10,5%, 3 признака — 18,2%, $p<0,001$) [7].

В исследовании VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) анализировалась связь характеристик бляшек, полученных при ВСУЗИ с ВГ, с клиническими исходами у пациентов как со стабильной стенокардией ($n=100$), так и с ОКС ($n=70$). В этом исследовании со средним периодом наблюдения 625 дней было продемонстрировано, что ФАТК, выявленная с помощью ВСУЗИ с ВГ, ассоциировалась с возникновением неблагоприятных ССС — ОШ=4,43, 95% ДИ: 1,50-13,18 ($p=0,007$). Основными ВСУЗИ-характеристиками, ассоциированными с неблагоприятными исходами, были ФАТК, объем бляшки относительно просвета артерии $>70\%$ и индекс ремоделирования [8].

Следует отметить, что исследования PROSPECT и VIVA имеют ряд ограничений. Частота выявления ФАТК (22% в PROSPECT, 60,2% в VIVA) не соответствовала риску неблагоприятного исхода (4,9% в PROSPECT, 2,9% в VIVA). Кроме того, в исследовании PROSPECT более половины (51,9%) поражений, ассоциированных с неблагоприятными событиями, не были визуализированы на ВСУЗИ.

Это связано с тем, что анализу подвергались только проксимальные сегменты (6–8 см) трех основных эпикардиальных артерий. Кроме того, не все коронарные поражения, приведшие к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, были нестабильными по данным ВГ ВСУЗИ — 49% в PROSPECT, 38,5% в VIVA.

Исследование ATHEROREMO-IVUS (European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis-Intravascular Ultrasound) представляет собой одноцентровое наблюдательное исследование, включившее 581 пациента с ОКС или стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). ВСУЗИ с ВГ проводилось на одном симптом-несвязанном сосуде. В этом исследовании наличие ФАТК (ОШ=1,98, 95% ДИ: 1,09–3,60, $p=0,02$) и площади бляшки >70% (ОШ=2,90, 95% ДИ: 1,60–5,25, $p<0,001$) ассоциировались с повышенным риском неблагоприятного исхода в течение 6 мес. ($p=0,011$) и 12 мес. ($p<0,001$) [9]. Однако частота неблагоприятных событий была низкой, поэтому оценить независимый вклад ВСУЗИ ВГ в прогноз пациентов было невозможно.

В исследование PROSPECT II включено 900 пациентов с подтвержденным инфарктом миокарда. Для выявления бляшек с крупным липидным ядром использовалось ВСУЗИ с инфракрасной спектроскопией. Больные с поражениями с большим содержанием липидного компонента и объемом бляшки >65% рандомизировались в две группы: имплантация биорезорбируемого скаффолда (Absorb) или оптимальной медикаментозной терапии. Всего было рандомизировано 182 пациента (93 в группу Absorb, 89 в группу медикаментозной терапии) в 15 центрах. Частота конечных точек, связанных с целевым сосудом, в течение 24 мес. была схожей у пациентов, получивших Absorb или только медикаментозную терапию — 4,3 vs 4,5% ($p=0,96$). Связанные с поражением серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события произошли у 4,3% пациентов в группе Absorb, по сравнению с 10,7% пациентов в группе медикаментозной терапии — ОШ=0,38; 95% ДИ: 0,11–1,28 ($p=0,12$) [10].

Последовательное выполнение ВГ ВСУЗИ позволило понять динамические изменения нестабильной бляшки. Kubo T, et al. [11] сообщили об изменениях различных типов бляшек у 99 пациентов. Исходно было выявлено 20 ФАТК. В период наблюдения стабилизация бляшек наблюдалась у 75% из них, а оставшиеся 25% ФАТК в динамике не изменились. Наши данные подтверждают, что в 58% случаев ФАТК стабилизируются на фоне медикаментозной терапии и только 16,6% ФАТК приводят к неблагоприятным коронарным событиям [12]. В обоих исследованиях показано, что не все ФАТК обязательно вызывают неблагоприятное коронарное событие.

Ограничения метода

Неоптимальная эффективность ВСУЗИ с ВГ при выявлении уязвимых поражений частично объясняется ограничениями метода в определении состава бляшек. Выраженный кальциноз маскирует внешние границы поражения, что затрудняет определение объема бляшки и, соответственно, ее структуры.

Исследование GLAGOV (GLocal Assessment of plaque reGression with a PCSK9 antiBody as Measured by intraVascular ultrasound) продемонстрировало, что эволокумаб вызывает снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и регресс коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ с ВГ [13, 14]. Несмотря на уменьшение объема бляшки ($-3,6$ vs $-0,8$ мм³; $p=0,04$), не было значимых различий в ее структуре, полученной с помощью ВСУЗИ с ВГ — объем включений кальция ($1,0\pm0,3$ vs $0,6\pm0,3$ мм³, $p=0,49$), фиброзный компонент ($-3,0\pm0,6$ vs $-2,4\pm0,6$ мм³, $p=0,49$), объем липидного компонента ($-5,0\pm1,0$ vs $-3,0\pm1,0$ мм³, $p=0,49$) и некротического ядра ($-0,6\pm0,5$ vs $-0,1\pm0,5$ мм³, $p=0,49$), между эволокумабом и контрольной группой. Отсутствие значимых различий между группами предполагает ограничение ВСУЗИ с ВГ для оценки эффективности терапии.

Кроме того, вариабельность частоты сердечных сокращений пациента приводит к некоторой степени горизонтального смещения во время серийных ВСУЗИ с ВГ. Это может привести к разному количеству кадров на исходной и последующей визуализации, что является ограничением для анализа одного и того же сегмента в клинических исследованиях [15].

ОКТ

ОКТ использует ближний инфракрасный свет, что позволяет выполнять визуализацию с высоким разрешением. Разрешающая способность метода составляет до 10 мкм при осевом разрешении и до 20 мкм при боковом разрешении, что в ~10 раз выше, чем при ВСУЗИ [16]. Эта отличительная особенность ОКТ позволяет получать высококачественные изображения микроструктур бляшек, таких как тонкая фиброзная капсула, *vasa vasorum*, скопление липидов и макрофагов [17].

Ряд исследований посвящены особенностям микроструктуры бляшек по данным ОКТ у пациентов с ИБС. ФАТК была определена как бляшка с липидной дугой >90° и толщиной фиброзной покрышки <65 мкм. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдались тонкая фиброзная капсула, разрыв бляшки, наличие тромба и/или ФАТК. Наличие *vasa vasorum* ассоциировалось с более тонкой фиброзной покрышкой, более высокой частотой ФАТК и более высоким уровнем С-реактивного белка [18].

Частота ФАТК была значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента

ST и ОКС без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией — 72, 50 и 20%, соответственно ($p=0,012$). Кроме того, пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST чаще имели более тонкую фиброзную капсулу — 47,0, 53,8 и 102,6 мкм, соответственно ($p=0,034$) [19].

Ранее проведено исследование *ex vivo* по сравнению ОКТ с гистологическим исследованием с использованием 357 артериальных сегментов, полученных на аутопсии [20]. Чувствительность и специфичность для фиброзного компонента составила 79 и 98%, для кальцинированных бляшек — 96 и 97%, и бляшек, богатых липидами, — 94 и 92%, соответственно. Воспроизводимость результатов ОКТ между операторами и у одного оператора были высокими (значения каппа 0,88 и 0,91, соответственно).

Xing L, et al. [21] в проспективном многоцентровом исследовании анализировали корреляцию бляшек, богатых липидами, с развитием ССС. В исследование включено 1474 пациента с ИБС, которым была проведена ОКТ. Бляшки с большим содержанием липидного компонента были выявлены у 33,6% пациентов. В течение периода наблюдения (медиана — 2 года) наличие богатых липидами бляшек ассоциировалось с повышенным риском неблагоприятного исхода (отношение рисков = 2,061, 95% ДИ: 1,050–4,044, $p=0,036$), ОКС (отношение рисков = 2,538, 95% ДИ: 1,246–5,173, $p=0,010$). Дальнейший анализ ОКТ выявил, что бляшки, приведшие к неблагоприятным ССС, характеризуются большей протяженностью липидной зоны ($9,9\pm 3,6$ vs $7,9\pm 4,6$ мм, $p<0,001$), более широкой липидной дугой ($240,9\pm 78,4$ vs $205,1\pm 69,3$, $p=0,023$) и меньшей минимальной площадью просвета ($3,71\pm 2,18$ vs $5,22\pm 2,87$ мм², $p=0,003$) по сравнению с группой без каких-либо событий.

Исследование CLIMA (Relationship between Coronary pLaque morphology of the left anterior descending artery and longterm clinicAl outcome) является проспективным многоцентровым регистром [22]. В этом исследовании было проанализировано 1776 липидных бляшек в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии у 1003 пациентов. Характеристики бляшек на основе ОКТ, приведшие к MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), включали минимальную площадь просвета $<3,5$ мм² (ОШ=2,1, 95% ДИ: 1,1–4,0, $p=0,032$), толщину фиброзной покрышки <75 мкм (ОШ=4,7, 95% ДИ: 2,4–9,0, $p<0,001$), липидную дугу $>180^\circ$ (ОШ=2,4, 95% ДИ: 1,2–4,8, $p=0,017$) и макрофаги (ОШ=2,7, 95% ДИ: 1,2–6,1, $p=0,027$). Следует отметить, что поражения, содержащие все эти признаки, демонстрируют наибольший риск неблагоприятных ССС — ОШ=7,54, 95% ДИ: 3,1–18,6 ($p<0,001$).

В проспективное обсервационное исследование COMBINE (Optical Coherence Tomography Morphologic and Fractional Flow Reserve Assessment in Diabetes Mellitus Patients) были включены 550 пациентов с хроническими и острыми формами ИБС и ангиографически пограничными стенозами коронарных артерий. На первом этапе выполнялось измерение фракционного резерва кровотока. При гемодинамической незначимости поражения для выявления нестабильных бляшек проводилась ОКТ. Период наблюдения составил 18 мес. Было выявлено, что незначимые, но нестабильные бляшки достоверно повышают риск неблагоприятного коронарного события, преимущественно за счет повторной реваскуляризации — 11,2 vs 1,4% ($p<0,0001$). Кроме того, в группе уязвимых поражений значимо чаще регистрировались инфаркт миокарда целевого сосуда (4,1 vs 0%, $p<0,001$) и повторная экстренная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (6,2 vs 1,7%, $p=0,002$) [23].

Ограничения метода

Поскольку глубина проникновения ОКТ составляет всего 2–3 мм, этот метод не подходит для оценки бляшек в крупных артериях (диаметром >4 мм). По этой же причине ОКТ не позволяет количественно оценить объем бляшки — один из важных предикторов неблагоприятного прогноза. Во время протяжки необходимо постоянно вводить контрастное вещество, поскольку эритроциты вызывают ослабление сигнала. Следовательно, этот метод не подходит для визуализации устьевых поражений [24].

Еще одно ограничение заключается в том, что интерпретация изображений довольно субъективна. В частности, оценка липидных бляшек является непростой задачей [25]. Кроме того, измерение толщины фиброзной капсулы варьирует у разных операторов. В одном исследовании изучалась возможность улучшения воспроизводимости измерений липидной дуги и фиброзной покрышки [26]. Внутрикласовые коэффициенты корреляции этих показателей между двумя независимыми врачами составили 0,76 и 0,56, соответственно. После обсуждения и разработки алгоритмов воспроизводимость измерений была улучшена, что отражено в увеличении внутрикласовых коэффициентов корреляции до 0,82 и 0,88, соответственно. Это исследование показывает, что взаимное обсуждение и консенсус являются обязательными для точного и воспроизводимого ОКТ-анализа. В будущем новые технологии, такие как машинное обучение и/или искусственный интеллект, могут стать решением для улучшения анализа ОКТ.

Jia H, et al. [27] установили критерии эрозии бляшки, определяемой ОКТ. Эрозия бляшки определяется и классифицируется в соответствии с разрушением фиброзной капсулы и наличием тромба.

Однако правильно диагностировать эрозию капсулы *in vivo* с помощью ОКТ в клинических условиях не всегда просто. Учитывая тот факт, что тромб в просвете скрывает подлежащую бляшку, в >20% случаев морфологию поражения идентифицировать сложно.

Сравнение двух методов

ВСУЗИ с ВГ и ОКТ являются наиболее распространенными методами внутрисосудистой визуализации, и позволяют выявлять уязвимые бляшки в коронарных артериях. В отличие от ВСУЗИ ОКТ требует непрерывной инфузии контрастного вещества во время протяжки для качественной визуализации. Этот технический аспект может стать ограничением для пациентов с высоким риском острого повреждения почек. Кроме того, значения измерения диаметра сосуда и просвета различаются между ВСУЗИ и ОКТ. Хотя измерения размеров сосудов на ОКТ коррелируют с измерениями на ВСУЗИ, различия могут достигать 11-22%. В частности, площадь просвета, измеренная с помощью ОКТ, обычно меньше, чем площадь просвета, полученная с помощью ВСУЗИ [28].

ВСУЗИ с ВГ и ОКТ имеют разную разрешающую способность, поэтому позволяют визуализировать различные компоненты в структуре бляшки. Так, ВСУЗИ с ВГ в отличие от ОКТ позволяет измерить объем каждого компонента бляшки [29]. Кроме того, оценка липидного компонента с помощью ОКТ является субъективной. Ранее было продемонстрировано несоответствие между ВСУЗИ с ВГ и ОКТ в выявлении ФАТК [30, 31]. В этом исследовании ВСУЗИ с ВГ выявило 61 ФАТК, тогда как ОКТ — 36 ФАТК. Причем только 28 поражений соответствовали ФАТК, выявленным

с помощью обоих методов. У остальных 33 ФАТК, выявленных на ВСУЗИ с ВГ, на ОКТ наличие тонкой капсулы не подтвердилось. В свою очередь, у 8 ФАТК, выявленных на ОКТ, некротическое ядро, по данным ВСУЗИ с ВГ, составляло <10%. Для оптимального выбора внутрисосудистой визуализации и правильной интерпретации изображений важно понимать различия между двумя методами: описанные методы имеют не только разную разрешающую способность, но и разную проникающую способность, вследствие чего ВСУЗИ позволяет лучше визуализировать внутривенечные компоненты, а ОКТ — компоненты внутри просвета сосуда.

Заключение

Данные клинических исследований показали, что внутрисосудистая визуализация уязвимых бляшек является потенциальным инструментом для прогнозирования будущего риска ССС. Несмотря на то, что каждый из представленных методов внутрисосудистой визуализации имеет свои преимущества и недостатки, ВСУЗИ и ОКТ позволяют оценить морфологию атеросклеротического поражения. Однако важно понимать, что не только анатомические особенности бляшек, но и биохимические факторы, а также функциональность бляшек могут играть важную роль в развитии ОКС. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить возрастающую ценность внутрисосудистой визуализации в стратификации риска пациентов с ИБС.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7.

Литература/References

1. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79:733-43. doi:10.1161/01.cir.79.4.733.
2. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40:2566-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz332.
3. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1478-92. doi:10.1016/s0735-1097(01)01175-5.
4. Nakano M, Yahagi K, Yamamoto H, et al. Additive Value of Integrated Backscatter IVUS for Detection of Vulnerable Plaque by Optical Frequency Domain Imaging: An Ex Vivo Autopsy Study of Human Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:163-72. doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.011.
5. Brown AJ, Obaid DR, Costopoulos C, et al. Direct Comparison of Virtual-Histology Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography Imaging for Identification of Thin-Cap Fibroatheroma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003487. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003487.
6. Fujii K, Hao H, Shibuya M, et al. Accuracy of OCT, Grayscale IVUS, and Their Combination for the Diagnosis of Coronary TCFA: An Ex Vivo Validation Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:451-60. doi:10.1016/j.jcmg.2014.10.015.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35. doi:10.1056/NEJMoa1002358.
8. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:894-901. doi:10.1016/j.jcmg.2011.05.005.

9. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2014;35:639-47. doi:10.1093/eurheartj/ehz484.
10. Stone GW, Maehara A, Ali ZA, et al., for the PROSPECT ABSORB Investigators. Percutaneous Coronary Intervention for Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2289-301. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.547.
11. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.078.
12. Kochergin NA, Kochergina AM, Khorlampenko AA, et al. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. *Kardiologiya*. 2020;60(2):1-6. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорламченко А.А. и др. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. *Кардиология*. 2020;60(2):1-6. doi:10.18087/cardio.2020.2.n467.
13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
14. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2012-21. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.078.
15. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. IBIS 4 (Integrated Biomarkers and Imaging Study-4) Trial Investigators (NCT00962416). Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490-500. doi:10.1093/eurheartj/ehz373.
16. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39:3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
17. Kataoka Y, Hammadah M, Puri R, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2015;242:490-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.005.
18. Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, et al. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:1673-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.346.
19. Kitahara S, Kataoka Y, Otsuka F, et al. Plaque erosion or coronary artery embolism? Findings from clinical presentation, optical coherence tomographic and histopathological analysis in a case with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1791-2. doi:10.1007/s10554-019-01641-6.
20. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-5. doi:10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6.
21. Xing L, Higuma T, Wang Z, et al. Clinical Significance of Lipid-Rich Plaque Detected by Optical Coherence Tomography: A 4-Year Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2502-13. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.556.
22. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *Eur Heart J*. 2020;41:383-91. doi:10.1093/eurheartj/ehz520.
23. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J*. 2021 Dec 1;42(45):4671-4679. doi:10.1093/eurheartj/ehab433.
24. Tarkin JM, Dweck MR, Evans NR, et al. Imaging Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:750-69. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306247.
25. Sugane H, Kataoka Y, Otsuka F, Yasuda S. Cholesterol-crystallized coronary atheroma as a potential precursor lesion causing acute coronary syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3:ytz128. doi:10.1093/ehjcr/ytz128.
26. Kini AS, Vengrenyuk Y, Yoshimura T, et al. Fibrous Cap Thickness by Optical Coherence Tomography In Vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:644-57. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.028.
27. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1748-58. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.071.
28. Okamura T, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (OFDI) of Terumo: A comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *EuroIntervention*. 2011;6:1037-45. doi:10.4244/EIJV6I9A182.
29. Kochergin NA, Kochergina AM, Ganjukov VI, Barbarash OL. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):65-71. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(3):65-71. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71.
30. Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia HM, et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur Heart J*. 2008;29:1136-46. doi:10.1093/eurheartj/ehn132.
31. Fomin VN, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Optical coherence tomography in differential diagnosis of the morphology of in-stent restenosis and neoatherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2501. (In Russ.) Фомин В.Н., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике морфологии рестеноза и неоатеросклероза стента. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2501. doi:10.15829/1728-8800-2020-2501.

Вопросы реформирования профессионального медицинского образования в России

Астанина С. Ю.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Реформирование высшего образования непосредственно связано с решением проблем, возникающих и в системе медицинского образования. В статье описаны направления деятельности Секции по развитию образовательной деятельности терапевтических кафедр в рамках Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, созданной для объединения квалифицированных педагогов медицинского образования в решении задач повышения эффективности процесса подготовки медицинских кадров по специальности «Терапия». Рассматриваются особенности проекта Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний по дополнительным выпускам научно-практического журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Профессиональное образование», а также направления деятельности Секции.

Ключевые слова: реформирование высшего образования, профессиональное образование, профессиональное сообщество, содержание профессионального образования.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/01-2022

Принята к публикации 21/01-2022



Для цитирования: Астанина С. Ю. Вопросы реформирования профессионального медицинского образования в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3192. doi:10.15829/1728-8800-2022-3192

Issues of reforming professional medical education in Russia

Astanina S. Yu.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ). Moscow, Russia

The reform of higher education is directly related to the solution of problems arising in the medical education system. The article describes the activities of the Section for the development of educational activities of therapeutic departments within the framework of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, created to unite qualified teachers of medical education in solving problems of improving the efficiency of the process of training medical personnel in the specialty «Therapy». The article discusses the organization of the project of the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on additional issues of the scientific and practical journal «Cardiovascular Therapy and Prevention. Professional education», as well as the activities of the Section.

Keywords: higher education reform, vocational education, professional community, content of vocational education.

Relationships and Activities: none.

Astanina S. Yu. ORCID: 0000-0003-1570-1814.

Corresponding author:
umu.profmed@gmail.com

Received: 17/01-2022

Accepted: 21/01-2022

For citation: Astanina S. Yu. Issues of reforming professional medical education in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3192. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3192

XXI век характеризуется глобализацией и обострением всех социально-экономических, социально-психологических, культурно-этнических проблем бытия современного человека, предъявляющих повышенные требования к системе профессионального образования.

Потребность практического здравоохранения в специалистах, готовых не только к выполнению трудовых функций, но и способных к непрерывному совершенствованию, влечет за собой постепенные изменения и образовательных моделей. В центре внимания стоят вопросы, связанные с рефор-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: umu.profmed@gmail.com

[Астанина С. Ю. — к.п.н., доцент, руководитель Методического симуляционно-аккредитационного центра Института профессионального образования и аккредитации, руководитель секции по развитию образовательной деятельности терапевтических кафедр в сфере профилактики неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-1570-1814].

мированием высшего образования, направленного на усиление ответственности образовательных организаций за качество подготовки врачей с учетом социального заказа общества.

Не менее актуальными остаются проблемы повышения уровня профессиональной компетентности профессорско-преподавательского состава, а также вопросы подготовки научных и научно-педагогических кадров. Остро поставлен вопрос, насколько содержание образования врачей актуально “задачам будущего”, задачам личностного и профессионального роста специалистов. Эти и другие задачи легли в основу национальных проектов “Образование” и “Здравоохранение”, и их достижение невозможно без обобщения опыта, накопленного в системе медицинского образования к настоящему времени.

Любые изменения всегда сопровождаются ростом напряжения в образовательной среде, требующим дополнительных ресурсов для обеспечения результативности. Перед педагогическим сообществом стоят две актуальные задачи — это поддержка и помощь тем, кто оказался недостаточно готов к подготовке врачей в условиях новых требований. Вторая задача относится к работе, связанной с проектированием образовательного процесса, обеспечивающего устойчивость системы медицинского образования в условиях перемен.

В связи с усилением “внешних вызовов” по отношению к системе медицинского образования все чаще внимание обращается на возможность использования ресурсов профессиональных сообществ для решения актуальных задач. Секция по развитию образовательной деятельности терапевтических кафедр Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) создана для объединения квалифицированных педагогов медицинского образования, способных обсуждать, предлагать, находить решения актуальных и новых задач, участвовать в реализации инновационных образовательных проектов, которые, в свою очередь, содействуют эффективности процесса подготовки медицинских кадров по специальности “Терапия”.

Одним из таких проектов деятельности секции в рамках РОПНИЗ стало решение о дополнительных выпусках научно-практического журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” в сфере профессионального образования.

В редакционную коллегию журнала вошли авторитетные ученые России, имеющие большой опыт научной и практической деятельности в профессиональном образовании:

Авдеева Елена Александровна, доктор философских наук, доцент, заведующая кафедрой педагогики и психологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО “Красноярский

государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России;

Андреева Наталья Дмитриевна, доктор педагогических наук, профессор, заведующая кафедрой методики обучения биологии и экологии ФГБОУ ВО “Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена” Минпросвещения России;

Ванчикова Нина Павловна, доктор медицинских наук, профессор, врач-психиатр высшей категории заведующая кафедрой педагогики и психологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова” Минздрава России;

Плугина Мария Ивановна, доктор психологических наук, профессор, заведующая кафедрой педагогики, психологии и специальных дисциплин ФГБОУ ВО “Ставропольский государственный медицинский университет” Минздрава России;

Теремов Александр Валентинович, доктор педагогических наук, профессор кафедры естественного образования и коммуникативных технологий ФГБОУ ВО “Московский педагогический государственный университет” Минпросвещения России;

Чумаков Вячеслав Игоревич, кандидат педагогических наук, доцент кафедры медико-социальных технологий с курсом педагогики и образовательных технологий дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Хотелось бы выразить слова признательности главному редактору журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту РАН О. М. Драпкиной и членам редакционной коллегии за положительное решение об издании дополнительных выпусков журнала, посвященных проблемам профессионального образования.

На страницах журнала планируется организация рубрики “Вопрос в редакцию”, предоставляющей возможность читателям журнала получать компетентные ответы преподавателей на актуальные вопросы.

Первый выпуск журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Профессиональное образование” готов к печати. В него вошли статьи, объединенные общей темой “Педагогика и психология в подготовке ординаторов и аспирантов”.

Впереди новые вызовы современности, связанные с реформированием высшего образования России, в числе которых:

— регламентация образовательного процесса высшего образования (на всех уровнях, процессах, участниках и пр.);

— регулирование требований к содержанию образования;

- аккредитация образовательной деятельности;
- государственный контроль (надзор) в сфере образования (лицензионной и контрольно-надзорной деятельности).

Федеральный закон № 144-ФЗ регламентирует изменение основ Федерального государственного образовательного стандарта, разрабатываемого не только по профессиям, специальностям и направлениям подготовки, но и по укрупненным группам, а также по областям и видам деятельности.

Большие изменения произошли и в организации аспирантуры. Обновлена и актуализирована номенклатура научных специальностей. Введено 4 новых группы специальностей и новый профиль в группе специальностей по клинической медицине.

Реформирование происходит не только в структуре образовательных и научных организациях, но наблюдается изменение типов, состава и классификации образовательных и научных организаций через государственную программу “Приоритет 2030”.

Назрела необходимость решения ряда задач, в числе которых:

- поиск эффективных форм инновационной деятельности, основанной на интеграции образования с наукой и практическим здравоохранением;

- обеспечение содержательной гибкости образовательных программ относительно реальных потребностей рынка труда;

- проектирование новых образовательных моделей, обеспечивающих формирование необходимых компетенций выпускников для решения практических задач в сфере профессиональной деятельности;

- формирование эффективных систем управления качеством подготовки специалистов и его оценки;

- повышение уровня квалификации профессорско-преподавательского состава.

Обсуждение этих и новых проблем, поиск решения поставленных задач, реализация планов в образовательном процессе будут содействовать совершенствованию медицинского образования, позволят более обоснованно определять потребность и приоритеты в подготовке врачей-терапевтов в целом по стране и в каждом отдельном регионе, что непосредственно повлияет на качество оказания медицинской помощи по профилю “Терапия”.

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

