

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>

№ 3, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



НЕДЕЛЯ ТЕХНОЛОГИЙ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ – 2022

16–20 мая 2022 год



Формат участия –
дистанционный

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕРОПРИЯТИЯ:

- Межведомственное взаимодействие;
- Инфраструктура системы укрепления общественного здоровья;
- Нормативные решения в сфере укрепления общественного здоровья;
- Образование в сфере подготовки специалистов общественного здоровья;
- Корпоративные программы сохранения здоровья работающих;
- Меры по созданию здоровьесберегающей среды для населения.

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

Для участия в мероприятии необходимо
подать заявку до 15.03.2022 года

Информация о мероприятии доступна на сайтах
www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

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

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,031
импакт-фактор (2020) 1,584

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 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 г.

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 21 3'2022

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бузиашили Ю. И. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

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

Издатель: ООО "Силица-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.rosradio.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 3'2022

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: 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.rosradio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Кашутина М. И., Концевая А. В., Кудрявцев А. В., Малютина С. К., Ипатов П. В., Драпкина О. М.
Факторы, ассоциированные с осведомленностью и прохождением диспансеризации у лиц с артериальной гипертензией (по данным исследования “Узнай свое сердце”)

Драпкина О. М., Корсунский Д. В., Комков Д. С., Калинина А. М.
Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Вечорко В. И., Аверков О. В., Гришин Д. В., Зимин А. А.
Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование)

Гипертрофическая кардиомиопатия

Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожеевникова М. В., Шакарьянц Г. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии

Хроническая сердечная недостаточность

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.
Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Сердечно-сосудистый риск

Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шестопалов Е. Ю.
Сравнительная оценка кардиоваскулярного риска у лиц европейской и корейской этнической принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2

Полупанов А. Г., Маматов А. У., Концевая А. В., Дуйшеналиева М. Т., Халматов А. Н., Бебезов И. Х., Ахунбаев С. М., Сабиров И. С., Джумагулова А. С.
Взаимосвязь нарушений жирового обмена с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Измайлова О. В., Иванова Е. И., Молчанова О. В., Концевая А. В., Драпкина О. М.
Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Kashutina M. I., Kontsevaya A. V., Kudryavtsev A. V., Malyutina S. K., Ipatov P. V., Drapkina O. M.
Factors associated with awareness and passage of medical screening in hypertensive persons: data from the Know Your Heart study

Drapkina O. M., Korsunsky D. V., Komkov D. S., Kalinina A. M.
Prospects for developing and implementing remote blood pressure monitoring in patients under dispensary follow-up

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Vechorko V. I., Averkov O. V., Grishin D. V., Zimin A. A.
NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study)

Hypertrophic cardiomyopathy

Bogatyreva F. M., Kaplunova V. Yu., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy

Chronic heart failure

Shepel R. N., Drapkina O. M.
Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes

Cardiovascular risk factors

Bogdanov D. Yu., Nevzorova V. A., Shestopalov E. Yu.
Comparative assessment of cardiovascular risk in European and Korean ethnic groups in the Russian population using the SCORE and SCORE2

Polupanov A. G., Mamatov A. U., Kontsevaya A. V., Duishenalieva M. T., Khalmatov A. N., Bebezov I. Kh., Akhunbaev S. M., Sabirov I. S., Dzhumagulova A. S.
Relationship of lipid metabolism disorders with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic of varying sex and ethnicity

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Shvabskaya O. B., Izmailova O. V., Ivanova E. I., Molchanova O. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M.
Development, validation and assessment of reproducibility of a modern version of semi-quantitative food frequency questionnaire for the adult population

Клиника и фармакотерапия

Фитилёв С. Б., Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В., Возжаев А. В., Шкрёбнева И. И., Казей В. И., Бондарева И. Б.

Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов у здоровых добровольцев

Саяутина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А., Шамуилова М. М.

Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19

Клинический случай

Кирилин В. В., Диль С. В., Козулин К. С., Пантелеев О. О., Рябов В. В.

Использование показателя фракции артериовенозного шунтирования как маркера для ранней диагностики острого респираторного дистресс-синдрома на фоне кардиогенного отека легких. Клинический случай

Обзор литературы

Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Бикбова Н. М., Аргир И. А.

Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Родионова Ю. В., Демко В. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

Будущее российской науки — экосистема для единого доступа к информационно-аналитическим, образовательным, экспертным, технологическим и другим ресурсам

Clinic and pharmacotherapy

70 Fitilev S. B., Glukhov Yu. F., Lukyanov S. V., Vozzhaev A. V., Shkrebnova I. I., Kazei V. I., Bondareva I. B.

Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an original glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in healthy volunteers: results of the clinical trial

80 Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeva E. M., Osadchuk M. A., Shamuilova M. M.

Place of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the treatment of cardiovascular patients in the context of COVID-19 pandemic

Clinical case

92 Kirilin V. V., Dil S. V., Kozulin K. S., Panteleev O. O., Ryabov V. V.

Arteriovenous shunt fraction as a marker for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome against the background of cardiogenic pulmonary edema: a case report

Literature review

99 Mingalimova A. R., Drapkina O. M., Sagirov M. A., Mazanov M. Kh., Bikbova N. M., Argir I. A.

Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

108 Rodionova Yu. V., Demko V. V., Shepel R. N., Drapkina O. M.

The future of Russian science is an ecosystem for unified access to information and analytical, educational, expert, technological and other resources

Уважаемые читатели,

в третьем номере журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” мы подготовили для наших читателей статьи, в которых представлены различные направления научных исследований, которые имеют значение для практического здравоохранения и здоровьесберегающих программ.

В статье *Карамновой Н. С. и соавт.* представлена современная версия частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания, который является удобным инструментом изучения питания в исследованиях, позволяющих получить данные об энергетической и пищевой ценности рациона, а также о его частотных характеристиках.

Кашутина М. И. и соавт. показали степень осведомленности и активность участия населения гг. Архангельска и Новосибирска о реализуемых профилактических мероприятиях (по данным исследования “Узнай свое сердце”). Авторы определили демографические и социально-экономические детерминанты контактов городского населения с системой здравоохранения с профилактической целью. Затем на основе анализа выявленных организационных барьеров для прохождения диспансеризации авторы предлагают пути решения для увеличения охвата населения профилактическими мероприятиями

Две статьи номера посвящены изучению сердечно-сосудистых рисков у различных этносов. *Полупанов А. Г. и соавт.* показали увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола и степени ожирения среди жителей Кыргызской Республики. Исследователи из Владивостока — *Богданов Д. Ю. и соавт.* оценивали риск у лиц европейской и корейской этнической



принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2.

Пилотное ретроспективное когортное исследование провели *Вечорко В. И. и соавт.*, оценивая исходы тяжелой формы COVID-19 с помощью шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick. Построена регрессионная прогностическая модель и показан критический возраст больных (70 лет), при превышении которого существенно повышается риск неблагоприятного исхода COVID-19.

В обзорной статье *Мингалимовой А. Р. и соавт.* рассмотрена роль миокардиального воспаления и фиброза в патогенезе фибрилляции предсердий. Впервые вводится понятие “воспалительный континуум” для послеоперационной фибрилляции предсердий.

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

Факторы, ассоциированные с осведомленностью и прохождением диспансеризации у лиц с артериальной гипертонией (по данным исследования “Узнай свое сердце”)

Кашутина М. И.¹, Концевая А. В.¹, Кудрявцев А. В.², Малютина С. К.³, Ипатов П. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО “Северный государственный медицинский университет” Минздрава России. Архангельск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН”. Новосибирск, Россия

Цель. Проанализировать демографические, социально-экономические и поведенческие факторы, ассоциированные с осведомленностью о диспансеризации и ее прохождением среди взрослого населения, проживающего в г. Архангельск и г. Новосибирске и имеющего артериальную гипертонию (АГ) в анамнезе.

Материал и методы. База данных была сформирована в рамках исследования “Узнай свое сердце” (2015-2018гг, г. Архангельск, г. Новосибирск, n=4504). Для настоящего исследования были отобраны 2216 человек, которые сообщили о наличии АГ. Для определения факторов, ассоциированных с осведомленностью о проводимой диспансеризации и активностью участия в ней, была применена бинарная логистическая регрессия.

Результаты. Определено, что осведомлены о диспансеризации 82,5% жителей г. Архангельска и г. Новосибирска в возрасте 35-69 лет, имеющих АГ в анамнезе, а прошли (собираются пройти) ее — 51,4%. Общими факторами, ассоциированными как с большей осведомленностью о проводимых профилактических мероприятиях, так и с большей активностью участия в них, определены женский пол и наличие контактов с врачами в течение года. С точки зрения осведомленности значимым оказался такой фактор, как средний уровень дохода, а с прохождением диспансеризации ассоциировалось отсутствие постоянной оплачиваемой работы и наличие статуса пенсионера.

Заключение. Осведомленность жителей г. Архангельска и г. Новосибирска с АГ в анамнезе о проводимой диспансеризации составила 82,5%. Уровень же охвата пока остается невысоким. Выявленные факторы, ассоциированные с большей осведомленностью о проводимой диспансеризации и более активным участием в ней, показали, что медицинским специалистам следует относиться более внимательно к мужской части городского населения, имеющей активной трудовой

статус с невысоким уровнем дохода. Также необходима более активная работа по привлечению к профилактическим контактам тех граждан, кто не находится в постоянном контакте с системой здравоохранения. Это требует консолидированной работы различных институтов и ведомств, включая средства массовой информации.

Ключевые слова: диспансеризация, осведомленность о диспансеризации, профилактические медицинские осмотры, артериальная гипертония, профилактика, контакты населения с системой здравоохранения.

Отношения и деятельность. Сбор данных для исследования финансирован Wellcome Trust, как часть International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Министерством здравоохранения Норвегии; Норвежским институтом общественного здоровья и UiT (Арктическим университетом Норвегии). Исследование также поддержано финансированием ГЗ РАН (AAAA-A17-117112850280-2). Спонсоры не оказали никакого влияния на дизайн исследования, сбор данных и анализ, принятие решения о подготовке статьи к печати и ее публикации.

Поступила 12/12-2021

Рецензия получена 08/01-2022

Принята к публикации 24/01-2022



Для цитирования: Кашутина М. И., Концевая А. В., Кудрявцев А. В., Малютина С. К., Ипатов П. В., Драпкина О. М. Факторы, ассоциированные с осведомленностью и прохождением диспансеризации у лиц с артериальной гипертонией (по данным исследования “Узнай свое сердце”). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3156. doi:10.15829/1728-8800-2022-3156

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kashutina.maria@gmail.com

Тел.: +7 (916) 522-29-85

[Кашутина М. И.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-8182-2716, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Кудрявцев А. В. — PhD, зав. отделом инновационных программ центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0001-8902-8947, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Ипатов П. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Factors associated with awareness and passage of medical screening in hypertensive persons: data from the Know Your Heart study

Kashutina M. I.¹, Kontsevaya A. V.¹, Kudryavtsev A. V.², Malyutina S. K.³, Ipatov P. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Northern State Medical University. Arkhangelsk; ³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To analyze the demographic, socio-economic and behavioral factors associated with awareness and passage of medical screening among the hypertension adults from Arkhangelsk and Novosibirsk.

Material and methods. The database was formed as part of the Know Your Heart study (2015-2018, Arkhangelsk, Novosibirsk, n=4504). For the present study, 2216 people with hypertension were selected. Binary logistic regression was used to determine the factors associated with awareness of ongoing medical screening and active participation in them.

Results. The analysis determined that 82,5% of the hypertensive residents of Arkhangelsk and Novosibirsk aged 35-69 years old are aware of the medical screening, and 51,4% have passed (are going to pass) it. General factors associated both with greater awareness of ongoing preventive measures and with greater participation in them are female sex and contacts with doctors during the year. From the point of view of awareness, such a factor as the average income level turned out to be significant, while the absence of a permanent employment and the pension status were associated with the passage of medical screening.

Conclusion. The awareness of the hypertensive residents of Arkhangelsk and Novosibirsk about the medical screening was 82,5%. The coverage level is still low. The identified factors associated with greater awareness of the medical screening and more active participation showed that medical specialists should be more attentive to the men working in urban areas with a low income level. More active work is also needed to involve in preventive contacts those persons who are not in constant contact with the healthcare system. This requires the consolidated work of various institutions and departments, including the media.

Keywords: medical screening, awareness of medical screening, preventive health screening, hypertension, prevention, contacts of the population with the healthcare system.

Relationships and Activities. Data collection was funded by the Wellcome Trust as part of the International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Norwegian Ministry of Health; Norwegian Institute of Public Health and UiT (The Arctic University of Norway). The study was also supported by the state assignment of the Russian Academy of Sciences (AAAA-A17-117112850280-2). The sponsors had no influence on the study design, data collection, analysis, the decision to prepare the article and its publication.

Kashutina M. I.* ORCID: 0000-0001-8182-2716, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kudryavtsev A. V. ORCID: 0000-0001-8902-8947, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: kashutina.maria@gmail.com

Received: 12/12-2021

Revision Received: 08/01-2022

Accepted: 24/01-2022

For citation: Kashutina M. I., Kontsevaya A. V., Kudryavtsev A. V., Malyutina S. K., Ipatov P. V., Drapkina O. M. Factors associated with awareness and passage of medical screening in hypertensive persons: data from the Know Your Heart study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3156. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3156

АГ — артериальная гипертония, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Ключевые моменты

- Показана осведомленность населения гг. Архангельска и Новосибирска о реализуемых профилактических мероприятиях и активность участия в них.
- Определены демографические и социально-экономические детерминанты контактов городского населения с системой здравоохранения с профилактической целью.
- На основе анализа выявленных организационных барьеров для прохождения диспансеризации городским населением предложены пути их решения для увеличения охвата населения профилактическими мероприятиями.

Key messages

- The awareness of ongoing preventive measures and attendance in it of the population of Arkhangelsk and Novosibirsk are shown.
- Identified demographic and socio-economic determinants of contacts between the urban population and the healthcare system with preventive purposes.
- Based on the analysis of the identified organizational barriers to medical screening (dispanserisation) of urban population, ways to eliminate them are proposed in order to improve the population coverage with preventive measures.

Введение

Профилактическая медицина является одним из основных векторов реформирования системы здравоохранения в настоящее время в России, раз-

витие которой является неотъемлемым условием активного долголетия населения [1]. Контакты населения с системой здравоохранения с профилактической целью являются мощными инструмента-

ми противостояния нарастающей эпидемии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в XXI в, позволяющими своевременно выявлять факторы риска и предотвращать развитие и прогрессирование хронической патологии в популяции. Кроме того, они способствуют повышению грамотности населения в вопросах здоровья [2]. Одной из форм профилактических контактов населения с системой здравоохранения является всеобщая диспансеризация, проведение которой началось по всей стране в 2013 г [3]. Программа и рекомендуемая частота прохождения профилактических медицинских осмотров постоянно пересматриваются. Для правильного планирования и развития системы медицинской профилактики в стране важно понимать уровень осведомленности о текущих возможностях системы здравоохранения, а также уровень отклика населения на предоставляемые возможности в различных социально-демографических группах. В связи с этим изучение факторов, ассоциированных с осведомленностью населения о проводимой диспансеризации и уровне охвата ею, является важной и актуальной задачей.

Артериальная гипертензия (АГ) — многомерная проблема системы здравоохранения поскольку одновременно является и самостоятельным заболеванием, и фактором риска других ХНИЗ. Как показывают эпидемиологические исследования, несмотря на достаточно простой диагностический алгоритм выявления АГ и доступный широкий спектр эффективных антигипертензивных препаратов, ее распространенность в России остается высокой и имеет тенденцию к росту за последнее десятилетие [4]. Регулярное прохождение профилактических медицинских осмотров и диспансеризация позволяют вовремя выявить начальные изменения артериального давления, которые еще не сопровождаются клинически выраженной симптоматикой, а среди лиц, уже находящихся на терапии, оперативно осуществлять контроль приверженности антигипертензивной терапии и ее эффективности. Таким образом, стоящие перед системой здравоохранения задачи в рамках диспансеризации для лиц, имеющих АГ в анамнезе, являются несколько отличными и более обширными в сравнении с общепопуляционными. Однако охват диспансеризацией населения, в частности, имеющего АГ, не всегда является полноценным [5]. В связи с этим выявление социально-демографических групп именно среди пациентов с АГ в анамнезе, в которых уровень осведомленности о проводимой в стране диспансеризации и уровень активности участия в ней ниже, также является актуальным.

Цель настоящего исследования — анализ демографических, социально-экономических и поведенческих факторов, ассоциированных с осведомленностью о диспансеризации и ее прохожде-

нием среди взрослого населения, проживающего в г. Архангельск и г. Новосибирск и имеющего АГ в анамнезе.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена на основании базы данных исследования “Узнай свое сердце” (одномоментное популяционно-репрезентативное эпидемиологическое исследование, n=4504), которое было проведено в 2015-2018 гг в Архангельске и Новосибирске. Собранные в рамках исследования данные позволяют оценить активность использования ресурсов системы здравоохранения взрослым городским населением в возрасте 35-69 лет на популяционном уровне, в частности, уровень осведомленности о проводимой диспансеризации и охвате, а также провести анализ факторов, ассоциированных с осведомленностью и прохождением диспансеризации.

При формировании популяционно-репрезентативной выборки, максимально полно характеризующей социально-экономическую гетерогенность населения обоих городов, применялась стратифицированная рандомизация по следующим критериям: район проживания участников, пол, возраст. Детальный протокол исследования “Узнай свое сердце” был опубликован ранее [6].

Отбор анализируемых факторов. Сбор информации осуществлялся посредством опроса участников исследования специально обученными интервьюерами на дому. Пол респондентов интервьюер отмечал самостоятельно (мужской/женский). Градация респондентов по возрасту была следующей: 35-44, 45-54, 55-64 и 65-69 лет. В соответствии с полученным образованием респонденты распределялись по 4 категориям: основное общее образование (неполное среднее/начальное профессиональное образование), среднее (при наличии полного или профессионального среднего образования), среднее специальное (среднее специальное образование/незаконченное высшее) и высшее, если респондент сообщал об окончании высшего учебного заведения. Наличие постоянной оплачиваемой работы определялось в случае положительного ответа респондента на вопрос “Являетесь ли Вы работающим на постоянно оплачиваемой работе?”. К пенсионерам относились те участники исследования, которые отмечали, что имеют пенсионный статус (вне зависимости от наличия инвалидности и трудовой занятости на момент проведения опроса). По уровню финансового дохода респонденты относились к группе низкого дохода, если сообщали, что имеют трудности с покупкой еды, одежды; к группе среднего дохода, если утверждали, что имеют трудности в случае необходимости приобретения крупной бытовой техники или легкового автомобиля; к группе высокого дохода, когда обозначенных ранее материальных трудностей респондент не заявлял.

Для определения активности использования ресурсов системы здравоохранения респондентам задавались вопросы, позволяющие определить наличие контактов с врачами различных специальностей (терапевт, кардиолог и др.), госпитализаций и обращений в скорую медицинскую помощь за предшествующие проведению исследования 12 мес. Данные по взаимодействию населения с системой здравоохранения категоризовались следующим образом: обращался за медицинской помощью/не обращался.

Осведомленность о проводимой диспансеризации и участие в ней определялись при последовательных положительных ответах участников исследования на следующие вопросы: “Знаете ли Вы о программе диспансеризации (в поликлиниках), которая проводится в настоящее время в России?” и “Собираетесь ли Вы пройти или уже прошли эту диспансеризацию?”. В случае отрицательного ответа респондента на эти вопросы он относился к категории неосведомленных о диспансеризации и непрошедших ее. У участников, осведомленных о диспансеризации, но непрошедших ее, уточнялись причины неявки на диспансеризацию посредством ответа на соответствующий вопрос с возможностью выбора нескольких вариантов.

Наличие АГ в анамнезе определялось при положительном ответе респондента на вопрос “Говорил ли Вам когда-либо врач, что у Вас имеется/имелась или была диагностирована АГ (повышенное давление), для женщин — за исключением периода беременности?”.

Критерий включения: в ходе опроса респондент сообщил о наличии АГ в анамнезе.

Критерий невключения: наличие пропусков в данных, изучаемых в настоящем исследовании.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS v.26.0. Всего в исследование вошли данные о 2216 участниках исследования “Узнай свое сердце” (49,2%), которые в ходе опроса сообщили о наличии в анамнезе диагноза АГ. Номинальные данные представлялись в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения процентных долей с целью выявления статистически значимых различий применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень осведомленности среди респондентов представлялся в виде частотного показателя, характеризующего долю респондентов, знающих о проводимой в стране диспансеризации. Охват диспансеризацией также представлялся в виде частотного показателя, отражающего долю участников исследования, сообщивших об осведомленности о диспансеризации и о прохождении (намерении пройти) ее. Для процентных долей, характеризующих осведомленность и охват диспансеризацией, 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывался по методу Клоппера-Пирсона. Определение факторов, ассоциированных как с осведомленностью участников исследования о проводимой в стране диспансеризации, так и с вероятностью прохождения ее, проводилось в два этапа. Вначале проводились однофакторные сравнения по каждому из отобранных для анализа потенциальных предикторов. Затем те предикторы, которые оказались статистически значимы ($p < 0,05$), включались в многофакторную модель бинарной логистической регрессии. Построение регрессионной модели осуществлялось методом исключения по Вальду с критерием шагового отбора 0,05 [7]. Анализ предикторов, включенных в конечные регрессионные модели, проводился на основании показателей отношения шансов (ОШ) и значений 95% ДИ. Предикторы признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Исследование “Узнай свое сердце” одобрено этическими комитетами LSHTM (Лондон, Великобритания, протокол № 8808 от 24.02.2015); ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ (Архангельск, Россия, протокол № 01/01-15 от 27.01.2015); НИИТПМ-филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦИГ СО

РАН (Новосибирск, Россия, протокол б/н от 26.12.2014); ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, Россия, протокол № 75 от 21.05.2015). Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПМ МЗ РФ (Москва, Россия, протокол № 02-03/19 от 28.03.2019).

Результаты

Характеристика участников исследования. Среди участников настоящего исследования женщины составили 59,6% ($n=1321$), мужчины — 40,4% ($n=895$). По возрасту было получено следующее распределение: 10,3% ($n=229$) в возрасте 35–44 лет, 22,8% ($n=504$) в возрасте 45–54 года, 39,8% ($n=882$) имели возраст в диапазоне 55–64 лет и 27,1% ($n=601$) были в возрасте 65–69 лет. Большинство участников имели среднее специальное образование — 38,1% ($n=844$). Всего среди участников исследования имели терапевтические контакты с системой здравоохранения в формате обращения к врачам, и/или госпитализаций, и/или вызовов скорой медицинской помощи в течение года 80,4% ($n=1782$).

Осведомленность. Определено, что о проводимой диспансеризации осведомлены 82,5% (95% ДИ: 80,9–84,1) участников ($n=1828$). На этапе однофакторных сравнений были выявлены статистические различия по следующим факторам: пол (более осведомленными о диспансеризации являются женщины, $p < 0,001$), пенсионный статус (пенсионеры чаще владеют информацией о профилактических мероприятиях, $p=0,003$), уровень дохода (наиболее осведомленными оказались лица со средним уровнем дохода, $p=0,04$) и обращения к врачам в течение предшествующего проведению исследования году (обращавшиеся лица были более осведомленными, $p < 0,001$). При построении многофакторной модели значимыми оказались все факторы, кроме пенсионного статуса (рисунок 1).

Прохождение диспансеризации. О прохождении диспансеризации (намерении участия в ней) сообщили 51,4% (95% ДИ: 49,3–53,5) ($n=1139$) участников исследования. Среди причин неявки на диспансеризацию осведомленными о ней и приглашенными на нее городскими жителями, имеющими АГ в анамнезе ($n=106$), наиболее часто отмечались неудобное время работы медицинских организаций, проводящих диспансеризацию — 19,1% ($n=21$), а также необходимость длительного ожидания получения медицинских услуг — 16,4% ($n=18$) (рисунок 2).

Было определено, что чаще проходили диспансеризацию женщины ($p < 0,001$), лица в возрасте ≥ 45 лет ($p < 0,001$), не имеющие постоянной трудовой занятости в сравнении с работающими ($p < 0,001$), имеющие пенсионный статус ($p < 0,001$), а также взаимодействующие в течение года с врачами различных специализаций ($p < 0,001$).

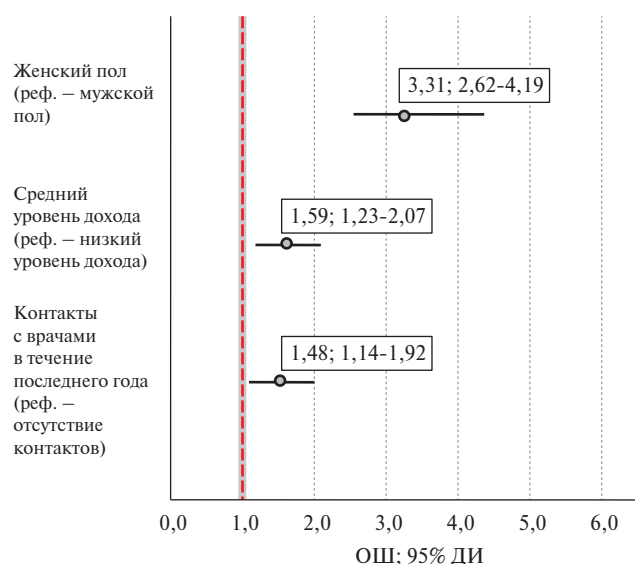


Рис. 1 Факторы, ассоциированные с осведомленностью населения г. Архангельск и г. Новосибирск в возрасте 35-69 лет с АГ в анамнезе о проводимой диспансеризации.

Примечание: реф. — референсная категория.

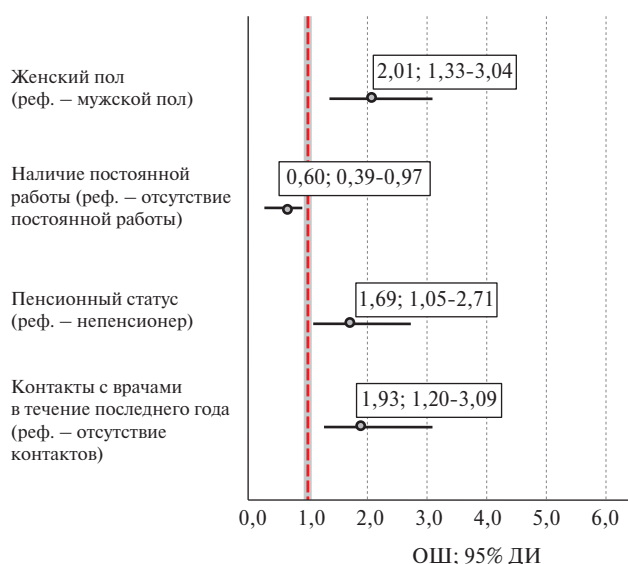


Рис. 3 Факторы, ассоциированные с прохождением диспансеризации населением г. Архангельск и г. Новосибирск в возрасте 35-69 лет, имеющим в анамнезе АГ.

Примечание: реф. — референсная категория.

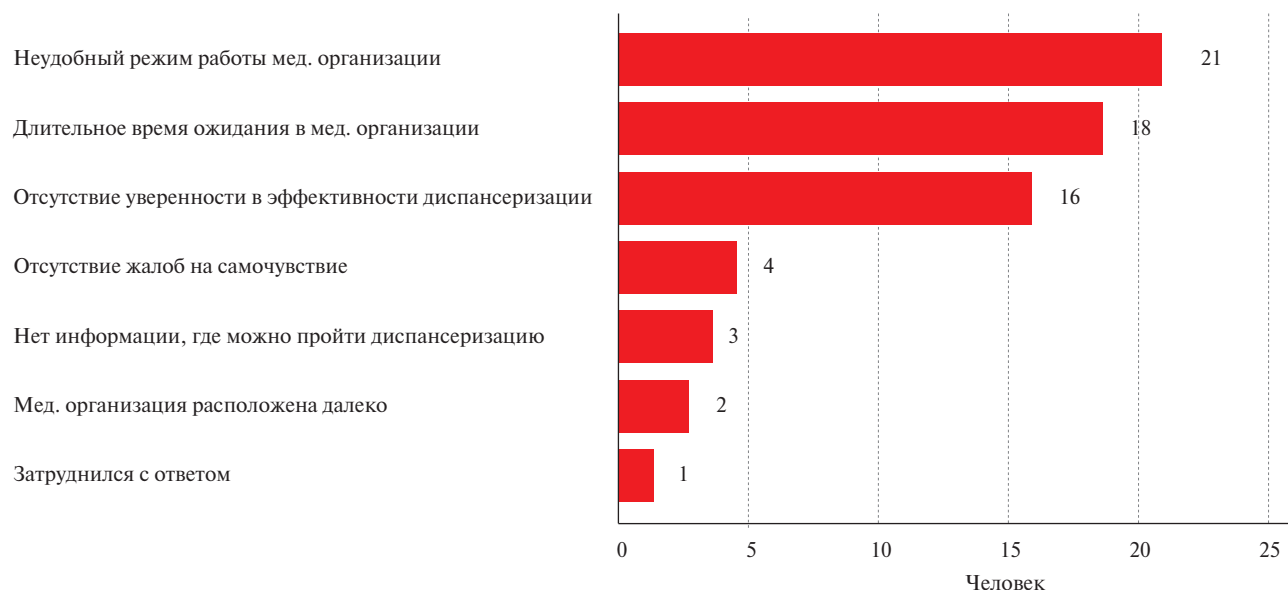


Рис. 2 Причины неявки на диспансеризацию взрослого населения г. Архангельск и г. Новосибирск с АГ в анамнезе, которое осведомлено о проводимых профилактических мероприятиях и приглашено к участию (результаты ответа на закрытый вопрос анкеты с возможностью множественного варианта выбора).

Примечание: мед. организация — медицинская организация.

Построенная многофакторная регрессионная модель позволила определить факторы, ассоциированные с прохождением диспансеризации: пол, пенсионный и рабочий статус, наличие контактов с врачами в течение года, предшествующего участию в диспансеризации (рисунок 3).

Таким образом, факторами, которые не ассоциировались ни с осведомленностью о проводимой диспансеризации, ни с активностью участия в ней, были возраст, уровень образования, семейное положение и наличие детей.

Обсуждение

Осведомленность взрослого населения, проживающего в г. Архангельск и г. Новосибирск и имеющего АГ в анамнезе, о проводимой диспансеризации, по данным настоящего исследования, составила чуть >80,0%. В соответствии с Отчетом о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2018г, о возможности прохождения диспансеризации проинформированы практически 100% застрахованных лиц [8]. Различия в оценках охвата насе-

ления информацией о проводимой диспансеризации могут быть связаны с тем, что не все граждане полноценно воспринимают информацию, которая доводится со стороны медицинских страховых компаний чаще в дистанционном формате (например, посредством телефонных звонков). С меньшей долей вероятности это объясняется тем, что не все участники исследования застрахованы в системе обязательного медицинского страхования.

Прошли диспансеризацию 51,4% участников исследования. При сравнении наших результатов по активности участия в диспансеризации лиц с АГ с официальными данными по охвату граждан профилактическими медицинскими осмотрами в целом, которые опубликованы официальной Единой межведомственной информационно-статистической системой (ЕМИСС Государственная статистика), установлено, что охват диспансеризацией лиц с АГ все же несколько выше, чем в общей популяции. Так, охват за 2017г на территории всей Российской Федерации составил 39,7%, в Архангельской и Новосибирской областях — 38,6 и 39,4%, соответственно. В 2018г аналогичные показатели составили 42,2, 40,8 и 36,2%, соответственно. Несколько больший процент охвата, получившийся по данным настоящего исследования, может быть объяснен не только тем, что была рассмотрена группа риска (часть населения, имеющая в анамнезе хронические заболевания), но и с других позиций. Во-первых, мы учитывали не только тех лиц, кто уже прошел диспансеризацию, но и тех, кто высказался о намерении ее пройти. Во-вторых, данные отражают не отдельный охват диспансеризацией за конкретный календарный год, а совокупный процент прошедших (готовых пройти) диспансеризацию на момент проведения исследования, начиная с 2013г, когда в стране была возобновлена всеобщая диспансеризация.

В настоящем исследовании выявлено, что чаще всего встречаются статистически значимые различия в осведомленности о диспансеризации и активности участия в ней по таким социально-экономическим и поведенческим группам, как пол и наличие регулярных контактов с врачами.

Женщины в сравнении с мужчинами являются и более информированными о возможности профилактических контактов с системой здравоохранения, и более активными их участниками. Аналогичные результаты были получены и в популяционном исследовании, проведенном в Японии в 2021г [9]. Подобные закономерности, возможно, объяснимы тем, что, по данным ряда исследований, женщины в отличие от мужчин более внимательно относятся к состоянию своего здоровья, чаще используют различные источники информации, включая интернет, чтобы повысить собственную грамотность в вопросах здоровья и осведомленность об имеющихся воз-

можностях его поддержания [10, 11]. Кроме того, в течение жизни женщина, в целом, имеет более тесный и продолжительный контакт с системой здравоохранения, что связано с вопросами планирования и ведения беременности, родов, материнства и ухода за детьми. Все это способствует большей информированности женщин о значимости профилактических медицинских осмотров и повышению активности участия в них [12].

В настоящей работе показано, что взаимодействие населения с врачами способствует росту не только осведомленности о проводимой диспансеризации, но и активности участия в ней. Это подчеркивает значимость медицинских работников в вопросах санитарно-гигиенического просвещения населения и мотивирования к здоровьесберегающему поведению. В рамках программ непрерывного профессионального образования медицинских специалистов необходимо регулярно актуализировать информацию о реализуемых в стране профилактических программах, их объемах, основных целях и задачах, обращая внимание на то, что одним из важнейших достоверных источников информации для пациентов является именно врач. В то же время, это показывает необходимость наращивания активности просветительской работы средств массовой информации для охвата той части населения, которая не находится в постоянном контакте с системой здравоохранения.

Результаты ранее проведенных исследований показывают, что люди, имеющие более высокое социально-экономическое положение, связанное с более высоким доходом, чаще проходят профилактические осмотры [13, 14]. Это согласуется с нашими данными о том, что осведомленность о диспансеризации выше в группе среднего дохода. Более высокая осведомленность о проводимой диспансеризации, выявленная именно среди населения со средним уровнем дохода, вероятно, связана с тем, что опрос проводился о диспансеризации, которая реализуется в государственных медицинских организациях. Лица же с высоким уровнем дохода нередко получают медицинскую помощь в частных медицинских организациях, в объемах, предусмотренных договорами о добровольном медицинском страховании. Что касается части населения с низким социально-экономическим статусом, как показывают исследования, она, в целом, менее обеспокоена вопросами здоровья [15].

Было установлено, что пенсионеры и лица с АГ в анамнезе, которые на момент участия в исследовании не имели постоянной оплачиваемой работы, чаще проходили диспансеризацию. Скорее всего, выявленная статистическая значимость обоих факторов объясняется наличием большей временной возможности для прохождения профилактического осмотра у обозначенных выше социально-демо-

графических групп [16]. Также следует отметить, что большинство пенсионеров являются лицами старшего возраста, поэтому более активное участие в медицинских осмотрах представителей данной категории населения может быть связано с тем, что они отличаются большей заинтересованностью вопросами здоровья и активного долголетия в сравнении с молодыми людьми [17].

Что касается причин неявки на диспансеризацию, то основными, по мнению городских жителей (потребителей услуг), являлись организационные проблемы, связанные с доступностью, а именно неудобным временем и скоростью оказания медицинских услуг, а также с отсутствием уверенности в эффективности реализуемых мер. Выявленные причины показывают важность увеличения числа площадок, проводящих диспансеризацию (в т.ч. обеспечение возможности прохождения ее в общественных местах, например, по месту работы), повышения временной доступности путем расширения режима работы медицинских организаций, а также путем оптимизации логистики самого процесса диспансеризации на местах, что позволит проходить населению первый этап диспансеризации в краткие сроки, в течение рабочего дня. Развитие непрерывного профессионального образования медицинских специалистов, обеспечение своевременной возможности прохождения программ, направленных на привлечение внимания врачей к вопросам важности системы мер медицинской профилактики, ее возможностям и значимости с точки зрения уровня общественного здоровья, будет способствовать повышению качества проводимой диспансеризации.

Ограничения исследования. Во-первых, информация, собираемая при помощи опроса, обладает некоторой степенью субъективности. Это связано с наличием вероятности возникновения ошибок, например, при восприятии и трактовке запрашиваемой интервьюером информации у респондента [18]. Во-вторых, полученные результаты являются популяционно-репрезентативными для выборки двух городов — Архангельска и Новосибирска, однако возможность экстраполяции на все население России, в т.ч. жителей сельских местностей, ограничена. В-третьих, протокол исследования “Узнай свое сердце” позволяет собрать информацию непосредственно о прохождении (готовности пройти) диспансеризацию респондентами, если до этого при ответе на вопросы они сообщили, что осведомлены о проводимой в стране диспансеризации и получали приглашение для ее прохождения. Кроме того, протокол исследования “Узнай свое сердце” не позволяет отделить от лиц, прошедших диспансеризацию, тех, кто только собирается это сделать. Поэтому полученные результаты об охвате диспансеризацией могут отличаться от истинных

значений. Это может быть как ввиду того, что не учитывается, например, доля лиц, осведомленных о диспансеризации и прошедших ее, но не получивших приглашение, так и вследствие отказа в будущем от прохождения диспансеризации лицами, имевшими ранее таковые намерения. В-четвертых, в настоящем исследовании лицами, имеющими АГ в анамнезе, признавались все, кто сообщал об этом интервьюеру в ходе опроса, без учета наличия и приверженности антигипертензивной терапии. Это может быть причиной включения в настоящее исследования, например, лиц, у кого ранее на приеме врача было выявлено транзиторное повышение артериального давления и сообщено об этом, однако АГ, как клинический диагноз, в будущем по разным причинам подтверждена не была. Это может приводить к некоторому завышению доли участников исследования, имеющих АГ в анамнезе. Наконец, наше исследование не позволяет проанализировать различные формы информирования населения о возможностях системы мер медицинской профилактики, реализуемых на федеральном и региональном уровнях, и выявить наиболее эффективные из них. При планировании будущих исследований и определении научных задач, подлежащих решению в ходе их реализации, необходимо учесть обозначенные выше ограничения.

Таким образом, показано, что осведомленность жителей г. Архангельска и г. Новосибирска в возрасте 35-69 лет с АГ в анамнезе о диспансеризации не являлась всеобщей, составив 82,5%. Активность же участия в профилактических медицинских осмотрах населения оказалась существенно ниже. Выявленные факторы, ассоциированные с большей осведомленностью о проводимой диспансеризации и более активным участием в ней, показали, что медицинским специалистам более внимательно следует относиться к мужской части населения, имеющей активной трудовой статус с невысоким уровнем дохода. Также необходима более активная работа по привлечению к профилактическим контактам населения тех граждан, кто не находится в постоянном контакте с системой здравоохранения. Это требует консолидированной работы различных институтов и ведомств, включая средства массовой информации. Выявленные причины неявки на диспансеризацию взрослого населения обоих городов показывают важность повышения временной и территориальной доступности диспансеризации, а также ее эффективности.

Заключение

По данным эпидемиологического кросс-секционного исследования “Узнай свое сердце” были изучены уровень осведомленности о проводимой в стране диспансеризации, а также охват ею среди взрослого населения, проживающе-

го в г. Архангельск и г. Новосибирск и имеющего АГ в анамнезе. Установлено, что о проводимой в стране диспансеризации осведомлены 82,5% жителей, а охвачены ею, включая лиц, которые только собираются пройти диспансеризацию — 51,4%. Определено, что уровень осведомленности о проводимых профилактических мероприятиях среди городского населения двух регионов России, а также активность участия в диспансеризации были выше среди женщин и лиц, находящихся в контакте с системой здравоохранения. Кроме того, осведомленность была достоверно выше среди лиц со средним уровнем дохода, а активность участия в диспансеризации возросла значимо среди пен-

сионеров и той части населения, которая не имеет постоянной оплачиваемой работы.

Отношения и деятельность. Сбор данных для исследования финансирован Wellcome Trust, как часть International Project on Cardiovascular Disease in Russia (IPCDR) [100217]; Министерством здравоохранения Норвегии; Норвежским институтом общественного здоровья и UiT (Арктическим университетом Норвегии). Исследование также поддержано финансированием ГЗ РАН (AAAA-A17-117112850280-2). Спонсоры не оказали никакого влияния на дизайн исследования, сбор данных и анализ, принятие решения о подготовке статьи к печати и ее публикации.

Литература/References

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 21, 2011 No. 323 "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation". Accessed December 12, 2021. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 ноября 2011 г. №323 "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Ссылка активна на 12.12.2021. <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.
2. Chien SY, Chuang MC, Chen IP. Why People Do Not Attend Health Screenings: Factors That Influence Willingness to Participate in Health Screenings for Chronic Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3495. doi:10.3390/ijerph17103495.
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 3, 2012 No. 1006n "On approval of the procedure for conducting medical examinations for certain groups of the adult population". Accessed December 12, 2021. (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. №1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения". Ссылка активна на 12.12.2021. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634>.
4. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-6. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
5. Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, et al. Hypertension in the routine healthcare: focus on the results of health check-up. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2017;23(1):6-16. (In Russ.) Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В. и др. Артериальная гипертония в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. *Артериальная гипертония*. 2017;23(1):6-16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16.
6. Cook S, Malyutina SK, Kudryavtsev AV, et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18. *Wellcome Open Res*. 2018;3:67. doi:10.12688/wellcomeopenres.14619.3.
7. Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, et al. Multivariable logistic regression using SPSS software in health research. *Science and healthcare*. 2017;4:5-26. (In Russ.) Шапашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении. *Наука и здравоохранение*. 2017;4:5-26. doi:10.34689/SH.2020.19.4.001.
8. Report on the results of the activities of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund in 2018. Accessed December 12, 2021. (In Russ.) Отчет о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2018 году. Ссылка активна на 12.12.2021. <https://www.ffoms.gov.ru/upload/medialibrary/6a0/6a027028c1820b87bc18a3f8d280b029.pdf>.
9. Otsuka T, Konta T, Sho R, et al. Factors associated with health intentions and behavior among health checkup participants in Japan. *Sci Rep*. 2021;11(1):19761. doi:10.1038/s41598-021-99303-y.
10. Bidmon S, Terlutter R. Gender Differences in Searching for Health Information on the Internet and the Virtual Patient-Physician Relationship in Germany: Exploratory Results on How Men and Women Differ and Why. *J Med Internet Res*. 2015;17(6):e156. doi:10.2196/jmir.4127.
11. Ek S. Gender differences in health information behavior: a Finnish population-based survey. *Health Promot Int*. 2015;30(3):736-45. doi:10.1093/heapro/dat063.
12. Park BH, Lee BK, Ahn J, et al. Association of Participation in Health Check-ups with Risk Factors for Cardiovascular Diseases. *J Korean Med Sci*. 2021;36(3):e19. doi:10.3346/jkms.2021.36.e19.
13. Shin HY, Kang HT, Lee JW, et al. The Association between Socioeconomic Status and Adherence to Health Check-up in Korean Adults, Based on the 2010-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Fam Med*. 2018;39(2):114-21. doi:10.4082/kjfm.2018.39.2.114.
14. Al-Hanawi MK, Gowokani CC. Economic Analysis of Inequality in Preventive Health Check-Ups Uptake in Saudi Arabia. *Front Public Health*. 2021;9:745356. doi:10.3389/fpubh.2021.745356.
15. Faber JS, Al-Dhahir I, Reijnders T, et al. Attitudes Toward Health, Healthcare, and eHealth of People With a Low Socioeconomic Status: A Community-Based Participatory Approach. *Front Digit Health*. 2021;3:690182. doi:10.3389/fdgh.2021.690182.
16. Zhang Y, Salm M, van Soest A. The effect of retirement on healthcare utilization: Evidence from China. *J Health Econ*. 2018;62:165-77. doi:10.1016/j.jhealeco.2018.09.009.
17. Brunner-Ziegler S, Rieder A, Stein KV. Predictors of participation in preventive health examinations in Austria. *BMC Public Health*. 2013;13:1138. doi:10.1186/1471-2458-13-1138.
18. Choi BC, Pak AW. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis*. 2005;2(1):A13.

Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении

Драпкина О.М.¹, Корсунский Д.В.¹, Комков Д.С.², Калинина А.М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ Ямало-Ненецкого автономного округа «Надымская центральная районная больница». Надым, ЯМАО, Россия

В последнее время использование телемедицинских технологий (ТМТ) в сфере здравоохранения приобретает большое значение. ТМТ являются одним из способов повышения доступности медицинской помощи, в т.ч. у пациентов с повышенным уровнем артериального давления (АД). Офисное измерение АД и метод суточного мониторирования АД недостаточно точны при изучении естественных или индуцированных изменений АД в течение длительных сроков. Для подбора антигипертензивных препаратов и диагностики артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с эмоционально-лабильным типом личности, а также при дифференциальной диагностике нормотензии, пограничной АГ на первое место выходит самоконтроль АД. Использование самоконтроля АД в качестве диагностики, подбора терапии, оценки приверженности и эффективности лечения АГ более эффективно с дистанционным, так называемым телеметрическим, контролем за уровнем АД в динамике. В статье представлены данные о мировом опыте эффективного применения динамического дистанционного мониторинга АД с использованием ТМТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, самоконтроль артериального давления, дистанционный мониторинг, телемедицина, телемедицинское наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/02-2022

Рецензия получена 24/02-2022

Принята к публикации 28/02-2022



Для цитирования: Драпкина О.М., Корсунский Д.В., Комков Д.С., Калинина А.М. Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3212. doi:10.15829/1728-8800-2022-3212

Prospects for developing and implementing remote blood pressure monitoring in patients under dispensary follow-up

Drapkina O.M.¹, Korsunsky D.V.¹, Komkov D.S.², Kalinina A.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Nadym Central District Hospital. Nadym, YaMAO, Russia

Recently, the use of telemedicine technologies (TMT) in the healthcare has gained great importance. TMT is one of the ways to increase the healthcare availability, including in patients with high blood pressure (BP). Office BP measurement and 24-hour BP monitoring are not accurate enough to study natural or induced BP changes over long periods of time. For the selection of antihypertensive drugs and the diagnosis of hypertension (HTN) in patients with an emotionally unstable personality type, as well as in the differential diagnosis of normotension, preHTN, BP self-monitoring comes first. The use of BP self-monitoring for the diagnosis, selection of therapy, assessment of adherence and effectiveness of treatment of HTN is more effective with remote, so-called telemetric, dynamic BP monitoring. The article presents world experience in the effective use of dynamic remote BP monitoring using TMT.

Keywords: hypertension, blood pressure self-monitoring, remote monitoring, telemedicine, telemedicine follow-up.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Korsunsky D.V.* ORCID: 0000-0003-0306-6139, Komkov D.S. ORCID: 0000-0002-2959-3781, Kalinina A.M. ORCID: 0000-0003-2458-3629.

*Corresponding author: kors.dimitry@gmail.com

Received: 22/02-2022

Revision Received: 24/02-2022

Accepted: 28/02-2022

For citation: Drapkina O.M., Korsunsky D.V., Komkov D.S., Kalinina A.M. Prospects for developing and implementing remote blood pressure monitoring in patients under dispensary follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3212. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3212

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kors.dimitry@gmail.com

Тел.: +7 (903) 524-98-03

[Драпкина О.М. — д.м.н., директор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Корсунский Д.В.* — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Комков Д.С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2959-3781, Калинина А.М. — д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2458-3629].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Показатели артериального давления (АД) при домашнем самоконтроле близки к средним дневным показателям и значимо ниже, чем при офисном измерении АД.
- Одной из наиболее важных сфер применения электронного здравоохранения является контроль уровня АД у пациентов на амбулаторном этапе наблюдения.

Что добавляют результаты исследования?

- Современные исследования показали, что применение дистанционного мониторинга уровня АД значимо упрощает и ускоряет подбор антигипертензивной терапии.
- Применение телемедицинских технологий при лечении пациентов с артериальной гипертонией позволяет достичь более низких уровней АД.
- Телемониторинг и самоконтроль АД являются экономически эффективными.

Key messages

What is already known about the subject?

- Blood pressure (BP) self-monitoring values are close to the average 24-hour levels and significantly lower than office BP.
- One of the most important applications of e-health is outpatient BP monitoring.

What might this study add?

- Modern studies have shown that the use of remote BP monitoring significantly simplifies and accelerates the selection of antihypertensive therapy.
- The use of telemedicine technologies in the treatment of hypertensive patients makes it possible to achieve lower BP levels.
- Telemonitoring and BP self-monitoring are cost-effective.

В последнее время развитие информационных технологий расширяет привычные границы взаимодействия “врач-пациент”. Электронное здравоохранение (eHealth) предоставляет уникальную возможность каждому пациенту получить экспертное заключение о состоянии своего здоровья посредством телемедицины [1].

Следующим шагом развития eHealth является максимальная персонификация и обеспечение непрерывности лечебного процесса в амбулаторных условиях. В решении данных задач неоценимую роль играет мобильное здравоохранение (mHealth), позволяющее обеспечивать здоровый образ жизни и оказывать пациентам всестороннюю медицинскую поддержку в режиме реального времени [2].

Национальные проекты по внедрению eHealth в практическое здравоохранение реализованы в 121 стране. Наибольшую активность в сфере mHealth проявляют, прежде всего, страны с высоким уровнем дохода на душу населения [3].

Европейское общество кардиологов (ESC) определяет направления снятия барьеров для внедрения новейших инновационных технологий и разработок в сферу здравоохранения. С этой целью выпущен документ ESC консультационного характера по вопросам mHealth. В нем отмечается, что на сегодняшний день представлено >100 тыс. mHealth-приложений, разработанных на различных цифровых платформах. При этом самые популярные из них относятся к сфере фитнеса, спорта и здоровья [4].

Спектр областей применения мобильных приложений крайне широк и охватывает разные сферы жизни человека:

- ведение здорового образа жизни;
- структуризация и методическая поддержка занятий физкультурой и спортом;
- контроль физиологических показателей с их оценкой в динамике;
- контроль и отказ от вредных для здоровья привычек;
- коррекция и контроль пищевого поведения [5].

Одной из наиболее важных сфер применения eHealth для практического здравоохранения является контроль уровня артериального давления (АД) у пациентов на амбулаторном этапе наблюдения. Перспективы дистанционного мониторинга АД с применением mHealth сложно переоценить.

Согласно Европейским и Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ), данные домашнего самоконтроля уровня АД (СКАД) считаются ценным дополнением при оценке эффективности антигипертензивных препаратов (АГП). В существующих актуальных рекомендациях оптимальной величиной АД при СКАД считается 130/80 мм рт.ст. [6–8]. Домашний СКАД пациентами является эффективным дополнительным методом, используемым в клинической практике.

Известно, что измерение офисного АД фиксирует лишь отдельные (случайные) показатели АД,

являющиеся частью суточного “профиль-давления”, регистрируемого в ходе 24-часового мониторинга. Кроме того, данные АД в день посещения врача не могут отразить те колебания АД, которые характеризуют “благополучные” и “неблагополучные” дни у больных АГ [9].

В отличие от офисного измерения и СКАД использование суточного мониторинга АД (СМАД) позволяет получить информацию об изменениях уровня АД в течение суток, в особенности в ночное время, при различных психоэмоциональных и физических нагрузках, в разных условиях, что является основополагающим при выявлении гипертензии “белого халата” и “маскированной” гипертензии [10, 11]. Однако метод СМАД не лишен недостатков. В частности, периодическая компрессия плеча некоторыми пациентами плохо переносится и часто приводит к нарушению сна [12]. Метод СМАД мало приемлем для изучения естественных или индуцированных изменений АД в течение длительных сроков, что необходимо, например, для выявления метеочувствительности пациентов. Имеются сложности и в использовании этого метода для быстрого подбора дозы АГП. Кроме того, относительно высокая стоимость приборов СМАД затрудняет его широкое применение в повседневной практике [13].

Для метода домашнего СКАД по сравнению с амбулаторным контролем АД характерна менее выраженная зависимость от психоэмоционального напряжения, что, в соответствии с рекомендациями контроля АД, необходимо исключать и соблюдать полный покой. Особенно это актуально для диагностики АГ у пациентов с эмоционально-лабильным типом личности, а также при дифференциальной диагностике нормотензии, пограничной АГ и АГ лабильного течения [8, 14, 15].

Показатели АД при СКАД достаточно близки к средним дневным значениям АД, полученным методом СМАД, и являются более низкими у больных АГ, чем при АД офисного измерения, особенно это характерно для систолического АД (САД) [15-17].

Прогностическая значимость показателей домашнего СКАД изучена в ряде исследований [17-20]. Была показана тесная взаимосвязь между риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений, общей смертностью и уровнем АД, регистрируемым методами СМАД и СКАД. Эта закономерность была менее выражена, а по некоторым показателям даже отсутствовала для офисного измерения АД [17, 19].

Вопрос о взаимосвязи уровней АД, полученных методом СКАД, и состоянием органов-мишеней, а также прогностическое значение показателей СКАД менее изучен. Однако имеются работы, в которых показано, что на основании данных СКАД возможно более точное прогнозирование развития

органных поражений, в частности гипертрофии левого желудочка, нефропатии [14, 19], по сравнению с результатами, полученными при офисном контроле АД; также при метаанализе доказана более высокая эффективность СКАД у пациентов с ожирением, либо инсультом в анамнезе [21].

Tucker KL, et al. (2017) провели метаанализ 25 исследований в Великобритании, в которых было доказано, что СКАД в сочетании с сопутствующей терапией специалистами здравоохранения приводит к клинически значимому снижению АД, которое сохраняется в течение, как минимум, 12 мес. [22]. Это наблюдение нашло свое подтверждение и в ряде других исследований. Было доказано, что регулярное использование СКАД больными АГ улучшает их приверженность к лечению вследствие повышения мотивации к лечению и улучшения соблюдения врачебных рекомендаций по приему АГП, что приводит к эскалации эффективности терапии АГ [23-26].

Antony I, et al. еще в 2001г сообщили о результатах исследования REVEIL (free REnt of deVices after medical prescription), в котором изучались возможности СКАД в повышении приверженности к лечению у 428 больных АГ [27]. Из 385 пациентов, регулярно использовавших метод СКАД в течение 7 сут., каждый пятый (21%) стал с большей ответственностью относиться к своему заболеванию, у 23% повысилась мотивация к лечению, три четверти (74%) больных считали метод СКАД приемлемым для использования в домашних условиях. Только 10% пациентов отказались от самостоятельного контроля уровня АД, из них 50% — по причине нежелания следить за своим здоровьем, а 16% — в связи с техническими проблемами выполнения самостоятельных измерений.

Особое значение для проведения СКАД имеет выбор приборов. Было доказано, что у пожилых пациентов использование автоматических приборов лучше, чем полуавтоматических. Это объясняется тем, что они проще в использовании и показывают более точные результаты у этой категории больных [28].

Электронные приборы для измерения АД — полуавтоматические и автоматические, в последнее время пользуются большим спросом у пациентов. Фактически все электронные приборы измеряют АД осциллометрическим методом. Наиболее надежными считаются приборы, предназначенные для измерения АД на плече, при этом размер манжеты должен соответствовать окружности плеча больного. При использовании полуавтоматических электронных приборов сохраняется необходимость самостоятельно нагнетать воздух в манжету, в связи с чем существует риск завышения уровня САД и диастолического АД (ДАД) на 10-15 мм рт.ст. Эта проблема решается использованием автоматических приборов, которые обеспечивают автомати-

ческое нагнетание и стравливание воздуха из манжеты, что более удобно для пациента [29]. Среди автоматических приборов имеется ряд моделей с возможностью запоминания, хранения и передачи данных (по телефону или электронной почте) в медицинский центр. Возможность архивирования и просмотра информации решает проблему объективности регистрируемых данных. Приборы для измерения АД на запястье и артериях пальца привлекают пациентов легкостью и компактностью, однако они менее точны, чем их аналоги, использующие плечевую манжету. Даже при строгом соблюдении инструкции и достаточном опыте использования этих приборов значения АД, получаемые с их помощью, отличаются большим разбросом от одного измерения к другому. В целом, эти приборы не рекомендованы в качестве средств СКАД [6, 16].

Использование СКАД в качестве метода диагностики, подбора терапии, оценки приверженности и эффективности лечения АГ более эффективно с дистанционным, так называемым телеметрическим, динамическим контролем за уровнем АД [3, 25, 30-32]. Особенно актуально использование телемониторинга в малонаселенных областях, у пожилых пациентов, которые испытывают необходимость в частом контакте с врачом. Благодаря дистанционной передаче данных и телефонному консультированию доступность медицинской помощи значительно возрастает [33]. Метод СКАД все более широко используется в здравоохранении в странах Европы, где до 70% пациентов самостоятельно контролируют уровень АД [34].

При динамическом наблюдении пациентов, помимо уровней АД, накоплен зарубежный опыт и мониторинга факторов риска хронических заболеваний. Например, разрабатываются и находят широкое применение мобильные приложения по контролю массы тела. Известно, что избыточная масса тела и ожирение являются одними из факторов риска хронических заболеваний и преждевременной смерти населения, а борьба с ожирением в развитых странах является одной из важных проблем общества и здравоохранения. Существует большое количество мобильных приложений для похудения с различным уровнем эффективности. В Великобритании внедрено приложение *myRase* для контроля веса, которое было поддержано несколькими крупными лечебными учреждениями страны [35]. *Toro-Ramos T, et al. (2017)* продемонстрировали эффективность приложения *Noom* на 104 пациентах, у которых за 15 нед. масса тела снизилась, в среднем, на 7,5% [36]. В то же время в ряде исследований указывается на неоднозначные результаты применения таких приложений для снижения веса, учитывая низкую приверженность пациентов к длительному соблюдению рекомендаций по питанию [37, 38].

Первые данные о медицинских проектах по оценке возможностей телемониторинга АД были опубликованы в 1996г. Было отмечено, что у пациентов с АГ, сообщавших по телефону в центр сбора информации данные об уровне АД, гипотензивный эффект по ДАД был более выражен, чем в контрольной группе [39]. Из данных литературы известно, что 93% пациентов относятся к телемониторингу позитивно, также он положительно оценивается и практикующими врачами [13, 16, 39].

McManus RJ, et al. (2018) [31] продемонстрировали результаты открытого рандомизированного контролируемого исследования *TASMINH4 (Telemonitoring And/or Self-Monitoring of blood pressure In Hypertension)*, проведенного в Великобритании. В нем участвовало 1182 пациента с плохо контролируемой АГ и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., находившихся на неизменной гипотензивной терапии не < 4 нед. Пациенты проводили СКАД и передавали значения АД на вебсайт для медицинской сестры и врача с обратным информированием пациента через электронную почту в течение 6 и 12 мес. Показана эффективность СКАД с применением телемедицинских технологий при титровании АГП, данный метод приводил к значительно более низкому уровню АД, чем при исключительно офисном измерении АД. Снижение САД и ДАД составило, в среднем, 4,7 и 1,2 мм рт.ст., соответственно. Более эффективное клинически значимое снижение АД в группе с телеметрическим контролем было обусловлено активным консультированием медицинским персоналом пациентов во время исследования на основании полученных телеметрических данных АД [31]. Также в этом исследовании доказан важный факт экономической эффективности СКАД независимо от метода передачи данных, затраты на лечение АГ при применении СКАД были ниже в 89% случаев [40].

Заключение

Таким образом, убедительно доказана роль домашнего СКАД при динамическом наблюдении пациентов с АГ. Домашний СКАД позволяет повысить эффективность терапии и профилактики осложнений. Применение СКАД позволяет оценить гипотензивный эффект, особенно в период подбора дозы АГП. Согласно современным отечественным и международным рекомендациям, с точки зрения рутинного использования и надежности получаемых результатов, оптимальными являются автоматические аппараты с осциллометрическим методом измерения АД на плече. Очевидны преимущества и перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля показателей здоровья пациентов, находящихся на динамическом/диспансерном наблюдении. Однако для широкого внедрения этих технологий необходимо получение результатов

о применимости их использования в реальной практике и научного доказательства целесообразности как с позиции пациента, так и врача.

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

Литература/References

- Buravkov SV, Grigoriev AI. Fundamentals of telemedicine. Moscow: Slovo, 2001. p. 109. (In Russ.) Буравков С.В., Григорьев А.И. Основы телемедицины. Москва: Слово, 2001. с. 109. ISBN: 5-900228-23-1.
- Higgins JP. Smartphone Applications for Patients' Health and Fitness. Am J Med. 2016;129(1):11-9. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.038.
- World Health Organization. mHealth: Use of appropriate digital technologies for public health. Switzerland. 2018. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf?ua=1. (15.01.2022).
- Cowie MR, Bax J, Bruining N, et al. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2016;37(1):63-6. doi:10.1093/eurheartj/ehv416.
- Nikitin PV, Muradyants AA, Shostak NA, et al. Mobile healthcare services: possibilities, problems, prospects. The Clinician. 2015;9(4):13-21. (In Russ.) Никитин П.В., Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Мобильное здравоохранение: возможности, проблемы, перспективы. Клиницист. 2015;9(4):13-21. doi:10.17650/1818-8338-2015-9-4-13-21.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Bell K, Doust J, McGeechan K, et al. The potential for overdiagnosis and underdiagnosis because of blood pressure variability: a comparison of the 2017 ACC/AHA, 2018 ESC/ESH and 2019 NICE hypertension guidelines. J Hypertens. 2021;39(2):236-42. doi:10.1097/HJH.0000000000002614.
- Townsend RR. Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: A Comparison of Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Home (Self) Monitoring Of Blood Pressure. Hypertension. 2020;76(6):1667-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14650.
- Gkaliagkousi E, Protogerou AD, Argyris AA, et al. Contribution of single office aortic systolic blood pressure measurements to the detection of masked hypertension: data from two separate cohorts. Hypertens Res. 2021;44(2):215-24. doi:10.1038/s41440-020-00550-9.
- Taharboucht S, Chibane A. White-coat hypertension and arterial stiffness. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2022;14.1:94-5. doi:10.1016/j.acvdsp.2021.09.207.
- Tomitani N, Hoshida S, Kario K. Accurate nighttime blood pressure monitoring with less sleep disturbance. Hypertens Res. 2021;44(12):1671-3. doi:10.1038/s41440-021-00745-8.
- Grigoriev AI, Orlov OI, Loginov VA, et al. Clinical telemedicine. Moscow: Slovo, 2001. pp. 112-5. (In Russ.) Григорьев А.И., Орлов О.И., Логинов В.А. и др. Клиническая телемедицина. Москва: Слово, 2001. с. 112-5. ISBN: 5-900228-04-5.
- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for Hypertension in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021;325(16):1657-69. doi:10.1001/jama.2020.21669.
- Sanidas E, Grassos C, Papadopoulos DP, et al. Labile hypertension: a new disease or a variability phenomenon? J Hum Hypertens. 2019;33(6):436-43. doi:10.1038/s41371-018-0157-8.
- Gorbunov VM. The Value of Blood Pressure Self-Measurement by Patients with Hypertension. Kardiologia. 2002;42(1):58-66. (In Russ.) Горбунов В.М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериальной гипертензией. Кардиология. 2002;42(1):58-66.
- Kario K, Shimbo D, Tomitani N, et al. The first study comparing a wearable watch-type blood pressure monitor with a conventional ambulatory blood pressure monitor on in-office and out-of-office settings. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(2):135-41. doi:10.1111/jch.13799.
- Beyhaghi H, Viera AJ. Comparative Cost-Effectiveness of Clinic, Home, or Ambulatory Blood Pressure Measurement for Hypertension Diagnosis in US Adults. Hypertension. 2019;73(1):121-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11715.
- Kario K, Kanegae H, Tomitani N, et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. Hypertension. 2019;73(6):1240-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12740.
- Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2018;1(5):e181617. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1617.
- Sheppard JP, Tucker KL, Davison WJ, et al. Self-monitoring of Blood Pressure in Patients With Hypertension-Related Multimorbidity: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Am J Hypertens. 2020;33(3):243-51. doi:10.1093/ajh/hpz182.
- Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med. 2017;14(9):e1002389. doi:10.1371/journal.pmed.1002389.
- Bryant KB, Sheppard JP, Ruiz-Negrón N, et al. Impact of Self-Monitoring of Blood Pressure on Processes of Hypertension Care and Long-Term Blood Pressure Control. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e016174. doi:10.1161/JAHA.120.016174.
- Marco-Moreno I, Martínez-Ibañez P, Avelino-Hidalgo E, et al. Primary care doctors' views on self-monitoring of blood pressure and self-titration among patients with uncontrolled hypertension in Spain. The ADAMPA trial focus group study. BJGP Open. 2020;4(4):bjgpopen20X101062. doi:10.3399/bjgpopen20X101062.
- Parati G, Dolan E, McManus RJ, Omboni S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(7):1128-32. doi:10.1111/jch.13305.
- Sharma K, Desai HD. Role of Self-Measured Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) and Effectiveness of Telemedicine During the Era of COVID-19 Pandemic. SN Compr Clin Med. 2021;1-3. doi:10.1007/s42399-021-00852-0.

27. Antony I, Asmar R, Carette B, et al. The REVEIL study: feasibility study of blood pressure self-monitoring. Preliminary results and patient opinions. Arch Mal Coeur Vaiss. 2001;94(8):897-900.
28. Bard DM, Joseph JI, van Helmond N. Cuff-Less Methods for Blood Pressure Telemonitoring. Front Cardiovasc Med. 2019;6:40. doi:10.3389/fcvm.2019.00040.
29. Rogoza AN, Oschepkova EV, Tsagareishvili EV, et al. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Moscow: Medika, 2007. p. 38. (In Russ.) Порога А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Москва: Медика, 2007. с. 38. ISBN: 978-5-98495-010-7.
30. Komkov DS, Goryachkin EA, Korsunskiy DV, et al. Clinical effectiveness of various models of telemedicine technologies in patients with arterial hypertension. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(4):27-35. (In Russ.). Комков Д.С., Горячкин Е.А., Корсунский Д.В. и др. Клиническая эффективность различных моделей телемедицинских технологий у больных с артериальной гипертензией. Профилактическая медицина. 2020;23(4):27-35. doi:10.17116/profmed20202304127.
31. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10124):949-59. doi:10.1016/S0140-6736(18)30309-X.
32. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. J Arrhythm. 2021;37(2):271-319. doi:10.1002/joa3.12461.
33. Oschepkova EV, Tsagareishvili EV, Zelveyan PA, et al. Self-control of arterial pressure at home as a method of improving compliance in hypertensive patients. Terapevticheskiy Arkhiv. 2004;79(4):90-4. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Зелвеян П.А. и др. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях — метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2004;79(4):90-4.
34. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, et al. Evidence and Recommendations on the Use of Telemedicine for the Management of Arterial Hypertension: An International Expert Position Paper. Hypertension. 2020;76(5):1368-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15873.
35. Barnett J, Harricharan M, Fletcher D, et al. myPace: an integrative health platform for supporting weight loss and maintenance behaviors. IEEE J Biomed Health Inform. 2015;19(1):109-16. doi:10.1109/JBHI.2014.2366832.
36. Toro-Ramos T, Lee DH, Kim Y, et al. Effectiveness of a Smartphone Application for the Management of Metabolic Syndrome Components Focusing on Weight Loss: A Preliminary Study. Metab Syndr Relat Disord. 2017;15(9):465-73. doi:10.1089/met.2017.0062.
37. Patel ML, Hopkins CM, Brooks TL, et al. Comparing Self-Monitoring Strategies for Weight Loss in a Smartphone App: Randomized Controlled Trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2019;7(2):e12209. doi:10.2196/12209.
38. Whitelock V, Kersbergen I, Higgs S, et al. A smartphone based attentive eating intervention for energy intake and weight loss: results from a randomised controlled trial. BMC Public Health. 2019;19(1):611. doi:10.1186/s12889-019-6923-x.
39. Bai J, Zhang Y, Dai B, et al. The design and preliminary evaluation of a home electrocardiography and blood pressure monitoring network. J Telemed Telecare. 1996;2(2):100-6. doi:10.1177/1357633X9600200206.
40. Monahan M, Jowett S, Nickless A, et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4). Hypertension. 2019;73(6):1231-39. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12415.

Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование)

Вечорко В.И.¹, Аверков О.В.¹, Гришин Д.В.¹, Зимин А.А.^{1,2}

¹ГБУЗ "ГКБ № 15 им. О.М. Филатова" Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ²ФГБНУ "Научный центр неврологии". Москва, Россия

Цель. Исследовать прогностическую способность шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), госпитализированных в многопрофильный стационар.

Материал и методы. В пилотном ретроспективном когортном исследовании использованы данные 90 больных (52 пациента — подгруппа отделения реанимации и интенсивной терапии, 38 пациентов — подгруппа коечного отделения) с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в ГКБ № 15 им. О.М. Филатова (г. Москва) в период с января по март 2021 г.

Результаты. Вероятность положительного исхода заболевания, значимо отрицательно коррелирует с возрастом пациента ($R=-0,514$; $p=0,0002$). Наилучшую корреляцию с исходом COVID-19 имеет оценка по шкале 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Логистический регрессионный анализ выявил значимую зависимость параметров "исход" и "возраст" с наибольшей точностью в виде возрастных подгрупп по классификации Всемирной организации здравоохранения с отношением шансов (ОШ)=4,29 ($p=0,0001$). В результате ROC-анализа лучшая предсказательная способность исходов заболевания показана для шкал 4C Mortality Score (AUC — area under curve (площадь под кривой)=0,878; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,782-0,975 ($p=0,00001$) и COVID-GRAM (AUC=0,807; 95% ДИ: 0,720-0,895 ($p=0,00001$); с учетом разделения пациентов на возрастные подгруппы получены оптимальные предиктивные инструменты: в подгруппах 18-44 лет и 45-59 лет — шкала 4C Mortality Score — AUC=0,892, 95% ДИ: 0,762-0,980 ($p=0,002$) и AUC=0,853, 95% ДИ: 0,784-0,961 ($p=0,0014$), соответственно; в подгруппе 60-74 лет — шкала COVID-GRAM — AUC=0,833, 95% ДИ: 0,682-0,990 ($p=0,038$); в подгруппах 75-90 лет и >90 лет — шкала NEWS2 — AUC=0,958, 95% ДИ: 0,807-1,0 ($p=0,002$) и AUC=0,818, 95% ДИ: 0,713-0,996 ($p=0,006$), соответственно. Совместное использование шкал 4C Mortality Score и COVID-

GRAM снижало их прогностическую ценность — AUC=0,784, 95% ДИ: 0,689-0,814 ($p=0,008$). С помощью ROC-анализа показано, что возраст 70 лет является пороговым значением, при превышении которого значительно увеличивается вероятность неблагоприятного исхода COVID-19: ОШ=11,63; 95% ДИ: 9,72-12,06 ($p=0,0052$).

Заключение. Результаты пилотного исследования показали достоверность прогнозирования исхода госпитализации пациентов с тяжелой формой COVID-19. Наилучшей предсказательной точностью обладали шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM. Специфичность и чувствительность оценок по шкалам зависела от возраста пациента. Возраст 70 лет являлся пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значительно увеличивался. На основе данных проведенного пилотного исследования запланировано изучение проблемы прогнозирования течения заболевания с учетом степени тяжести COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, шкалы, прогнозирование, чувствительность, специфичность, исходы заболевания, ROC-анализ регрессионный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/10-2021

Рецензия получена 22/11-2021

Принята к публикации 31/12-2021



Для цитирования: Вечорко В.И., Аверков О.В., Гришин Д.В., Зимин А.А. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3103. doi:10.15829/1728-8800-2022-3103

NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study)

Vechorko V. I.¹, Averkov O. V.¹, Grishin D. V.¹, Zimin A. A.^{1,2}

¹O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow; ²Research Center of Neurology. Moscow, Russia

Aim. To study the predictive ability of the NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM and qSOFA scales in predicting clinical outcomes in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized in a multidisciplinary hospital.

Material and methods. The pilot retrospective cohort study used data from 90 patients (52 — intensive care unit subgroup, 38 — general unit subgroup) with a confirmed diagnosis of COVID-19 hospitalized in the O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15 (Moscow) from January to March 2021.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zimin.alex82@gmail.com

Тел.: +7 (909) 694-98-08

[Вечорко В.И. — к.м.н., доцент, главный врач, ORCID: 0000-0003-3568-5065, Аверков О.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-3010-755X, Гришин Д.В. — врач-невролог, ORCID: 0000-0002-3810-9971, Зимин А.А.* — к.п.н., аналитик, н.с., ORCID: 0000-0002-9226-2870].

Results. The probability of a positive outcome of the disease significantly negatively correlates with the patient's age ($R=-0,514$; $p=0,0002$). The best correlation with the COVID-19 outcome had a 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Logistic regression revealed a significant dependence of the "outcome" and "age" parameters with the greatest accuracy in the form of age subgroups according to the World Health Organization classification with odds ratio (OR) of 4,29 ($p=0,0001$). As a result of ROC analysis, the best predictive ability of disease outcomes was shown for the 4C Mortality Score (area under curve (AUC)=0,878; 95% confidence interval (CI): 0,782-0,975 ($p=0,00001$)) and COVID-GRAM (AUC=0,807; 95% CI: 0,720-0,895 ($p=0,00001$)); taking into account the division of patients into age subgroups, optimal predictive tools were obtained: in subgroups 18-44 years old and 45-59 years old — the 4C Mortality Score (AUC=0,892, 95% CI: 0,762-0,980 ($p=0,002$) and AUC=0,853, 95% CI: 0,784-0,961 ($p=0,0014$), respectively); in the subgroup 60-74 years old — the COVID-GRAM (AUC=0,833, 95% CI: 0,682-0,990 ($p=0,038$)); in subgroups 75-90 years and >90 years — NEWS2 (AUC=0,958, 95% CI: 0,807-1,0 ($p=0,002$) and AUC=0,818, 95% CI: 0,713-0,996 ($p=0,006$), respectively). ROC analysis showed that the age of 70 years is the threshold value, above which the probability of an unfavorable COVID-19 outcome increases significantly (OR=11,63; 95% CI: 9,72-12,06 ($p=0,0052$)).

Conclusion. The pilot study showed the significance of predicting the hospitalization outcome of patients with severe COVID-19. The 4C Mortality Score and COVID-GRAM scales had the best predictive

accuracy. The specificity and sensitivity of the scores depended on the age of a patient. The age of 70 years was the threshold value at which the risk of an adverse outcome increased significantly. Based on the data obtained, it is planned to study the problem of predicting the disease course, taking into account the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, scales, prediction, sensitivity, specificity, disease outcomes, ROC analysis, regression analysis.

Relationships and Activities: none.

Vechorko V.I. ORCID: 0000-0003-3568-5065, Averkov O.V. ORCID: 0000-0002-3010-755X, Grishin D.V. ORCID: 0000-0002-3810-9971, Zimin A.A.* ORCID: 0000-0002-9226-2870.

*Corresponding author: zimin.alexey82@gmail.com

Received: 28/10-2021

Revision Received: 22/11-2021

Accepted: 31/12-2021

For citation: Vechorko V.I., Averkov O.V., Grishin D.V., Zimin A.A. NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick scales as outcomes assessment tools for severe COVID-19 (pilot retrospective cohort study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3103. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3103

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, КО — кожное отделение, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЧДД — частота дыхательных движений, AUC — area under curve (площадь под кривой), COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SpO₂ — сатурация крови кислородом, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, SOFA — полная версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment, ШОК-КОВИД — шкала оценки клинического состояния.

Ключевые моменты

- Построена регрессионная прогностическая модель, оценивающая риск неблагоприятного исхода госпитализации COVID-19.
- Проведен ROC-анализ для оценки шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA для прогноза исходов COVID-19.
- С помощью построения регрессионной модели показан критический возраст больных (70 лет), при превышении которого существенно повышается риск неблагоприятного исхода COVID-19.

Key messages

- A regression predictive model was created to assess the risk of an unfavorable outcome of COVID-19 hospitalization.
- A ROC analysis was carried out to assess the NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM and qSOFA scales for predicting COVID-19 outcomes.
- By creating a regression model, the critical age of patients (70 years) is shown, above which the risk of unfavorable COVID-19 outcome increases significantly.

Введение

Крупнейшая за последние десятилетия пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) коснулась >326 млн человек по всему миру, и повлекла за собой >5,5 млн смертей. Россия по уровню заболеваемости и смертности занимает место в первой пятёрке среди всех стран, количество ле-

тальных исходов составило >320 тыс. (данные на 16 января 2022г) [1].

Вариативность клинической картины заболевания — от бессимптомных до крайне тяжелых форм затрудняет предсказание течения заболевания и выбор лечебной тактики [2, 3]. Для оценки тяжести пациентов и прогнозирования течения заболевания наряду со шкалами, разработанными специально для COVID-19: NEWS2 (National Early Warning Score 2), 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality



Рис. 1 Общий дизайн исследования.

Score, COVID-GRAM, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure), BCRSS (Brescia-COVID Respiratory Severity Scale) и др., используют общеклинические шкалы: шкалу комы Глазго, полную и краткую версии шкалы Sequential Organ Failure Assessment (SOFA и qSOFA соответственно), APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II. В России также разработаны оценочные инструменты — ШОКС-КОВИД [4] и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19 [5].

Несмотря на многочисленные международные исследования по разработке прогностических шкал для пациентов с COVID-19, не во всех клинических случаях они дают точную оценку [6-8], что, вероятно, связано с отсутствием в некоторых из них учета возраста и наличия коморбидности пациентов [9]. Кроме того, прогностическая точность шкал снижается при их использовании в условиях, отличных от тех, для которых они разработаны и валидированы [8]. Шкалы, разработанные в условиях стационара, малоприспособлены для использования их в амбулаторной практике и наоборот.

В связи с этим, в нашей клинике было решено выявить наилучший инструмент для прогноза исхода из числа наиболее часто используемых в клинической практике шкал — NEWS2, qSOFA, а также шкал, разработанных на больших выборках больных с COVID-19 — 4C Mortality Score, COVID-GRAM.

Цель — исследовать прогностическую способность шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в многопрофильный стационар.

Замысел исследования. Для достижения цели данного исследования решались следующие задачи: определение шкалы с наилучшей предсказательной точностью и выявление различий в точности оценок по шкалам в зависимости от возраста пациента. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Материал и методы

В ретроспективном когортном исследовании приняли участие 90 пациентов, из которых 47 женщин, с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированные в КО, специализирующееся на лечении пациентов с COVID-19 ГКБ №15 им. О.М. Филатова (г. Москва) в период 11.01-10.03.2021г. Критерии включения в исследование: возраст пациентов >18 лет, подтвержденный диагноз COVID-19 с идентификацией вируса. Критерии не включения: гнойная хирургическая патология, онкологические заболевания 4 стадии, беременность.

За время исследования, несмотря на проводимое лечение, состояние 52 пациентов (подгруппа 1) значительно ухудшилось, и потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), показаниями к которому служили: снижение уровня сознания, падение сатурации (насыщения крови кислородом, SpO₂) <90%, наличие тахипноэ — частота дыхательных движений (ЧДД) >30/мин, нестабильная гемодинамика — систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст., острая почечная или печеночная недостаточность, коагулопатия, другие неотложные состояния. Остальные 38 пациентов (подгруппа 2) в течение всего исследования проходили лечение в КО.

Для выявления предикторов исходов заболевания анализировалась вся выборка пациентов (n=90). Из медицинской документации были отобраны следующие данные пациентов: пол, возраст, длительность госпитализации, сопутствующая патология (болезни печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные, инфекционные и онкологические заболевания), ЧДД, САД, SpO₂, температура тела, оценки по шкалам NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA.

Из-за небольшого количества пациентов (7-9 больных) в четырех возрастных подгруппах анализ показателей ЧДД, САД, SpO₂ и температуры тела не обладал достаточным уровнем статистической мощности, вследствие чего был ограничен визуальным анализом.

В качестве первичной конечной точки в исследовании использовался исход заболевания с двумя возможными вариантами: выписка пациента или летальный исход. Возраст пациентов в годах и с разделением на подгруппы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) представлен на рисунке 2.

В целом, рассматриваемые шкалы близки по набору оцениваемых параметров, однако различаются по

методикам построения прогностической модели и величинам оценочных баллов. Диапазон возможных оценок этих шкал включает следующие значения: шкала COVID-GRAM (≥ 0 –320 баллов); шкала 4C Mortality Score (0–21 балл), шкала NEWS2 (0–20 баллов), шкала qSOFA (0–3 балла). Большинство инструментов включают клинические, инструментальные и лабораторные данные. Параметры оценки рассматриваемых шкал представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных. При вычислении объема выборки, проводимом по общепринятому алгоритму [10], показано, что 90 человек обеспечивают достаточный уровень репрезентативности. Характер распределения данных в выборке больных ($n=90$) не соответствовал нормальному, поэтому для анализа применялись непараметрические методы статистики (критерий Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса). При множественном сравнении показателей использовалась поправка Бенджамини-Хохберга.

Возраст пациентов рассматривали в виде простой интервальной шкалы (количество лет), в виде возрастных групп с десятилетним интервалом, а также в соответствии с классификацией возраста по ВОЗ.

Для изучения взаимосвязи между показателями применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При анализе взаимосвязей переменных с дихотомическим делением использовалась логистическая регрессия с расчетом коэффициента детерминации. Для построения прогностических моделей изучаемых шкал применялся ROC-анализ с расчетом показателя AUC (area under curve — площадь под кривой) и его p -значения, а также показателей чувствительности и специфичности. Для каждой шкалы вычисляли модель прогноза положительного исхода (выписки пациента) и негативного исхода (летальный исход). Во всех

случаях проверки гипотез значимым считали уровень различий $p < 0,05$. Результаты описательной статистики приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Во всех случаях использования доверительного интервала (ДИ) рассматривался 95% уровень точности. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (Chicago, USA).

Результаты

Me (Q25–Q75) длительности госпитализации в подгруппе 1 составила 8 (4–11) сут., в подгруппе 2 — 12 (7–18) сут. Me (Q25–Q75) оценок по шкале NEWS 2 при поступлении больных составила 1 (0–3), что свидетельствует о низком риске тяжелого течения заболевания для большинства пациентов; в то же время для четверти больных отмечен

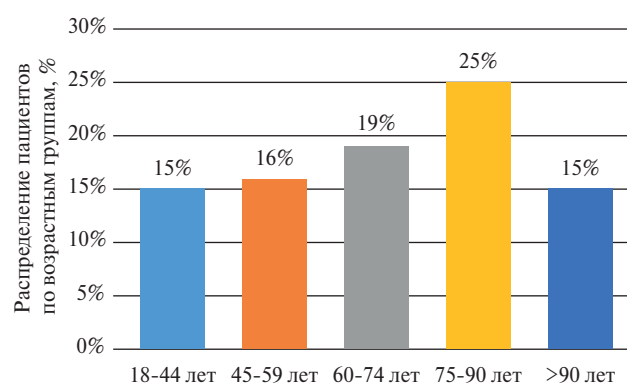


Рис. 2 Распределение пациентов по возрасту по классификации ВОЗ.

Таблица 1

Параметры, включенные в оценку по исследуемым шкалам

Параметры	NEWS2	4C Mortality Score	COVID-GRAM	qSOFA
Возраст		+	+	
Пол		+		
Патология легких по рентгенографии			+	
Коморбидность		+	+	
Онкологические заболевания в анамнезе			+	
САД	+			+
ЧСС	+			
ЧДД, одышка	+	+	+	+
SrO ₂	+	+		
Потребность в кислородной поддержке	+			
Температура тела	+			
Оценка сознания (в т.ч. по ШКГ)	+	+	+	+
Уровень мочевины или азота мочевины крови		+		
С-реактивный белок		+		
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение			+	
Уровень ЛДГ			+	
Уровень прямого билирубина			+	
Кровохарканье			+	

Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, САД — систолическое артериальное давление, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШКГ — шкала комы Глазго, SrO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 2

Данные обследованных пациентов с COVID-19
на момент поступления с разделением по полу

Пол	NEWS2, баллы			ШКГ, баллы			Возраст, лет			SpO ₂ , %		
	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола
Медиана	1	1	1	15	15	15	64	82	71	95	95	95
(Q25-Q75)	(0-3)	(0-4)	(0-3,3)	(15-15)	(14,8-15)	(15-15)	(46-79)	(60-90)	(54,8-90,0)	(93-97)	(92-97)	(92-97)
p	0,850			0,410			0,006*			0,924		

Примечание: ШКГ — шкала комы Глазго, SpO₂ — сатурация крови кислородом; * — $p < 0,05$ — значимые различия между пациентами мужского и женского пола по возрасту.

Таблица 3

Сравнение данных подгрупп больных ОРИТ и КО на момент госпитализации

Подгруппа больных	Возраст, лет	Пол, м/ж	Длительность госпитализации, сут.	Количество сопутствующих заболеваний*			SpO ₂ , %	ЧДД, количество/мин	Оценка по шкале NEWS2, баллы
				Нет	1	≥2			
ОРИТ, (n=51)	84 (66-91)	25/26	8 (4-11)	2	4	45	93 (90-94)	20 (19-22)	3 (1-5)
КО, (n=39)	56 (38-73)	18/21	12 (7-18)	9	5	25	95 (94-98)	19 (18-20)	0 (0-1)
p	0,00014	0,955^	0,043	0,013*			<0,001	0,03	<0,0001

Примечание: * — учитывали заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и эндокринной систем, а также системные, инфекционные и онкологические болезни. При сравнении пациентов по возрасту, длительности госпитализации, показателям SpO₂, ЧДД и баллам по шкале NEWS2 применяли критерий Манна-Уитни. ^ — использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. * — использовали точный критерий Фишера. КО — коечное отделение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧДД — частота дыхательных движений, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

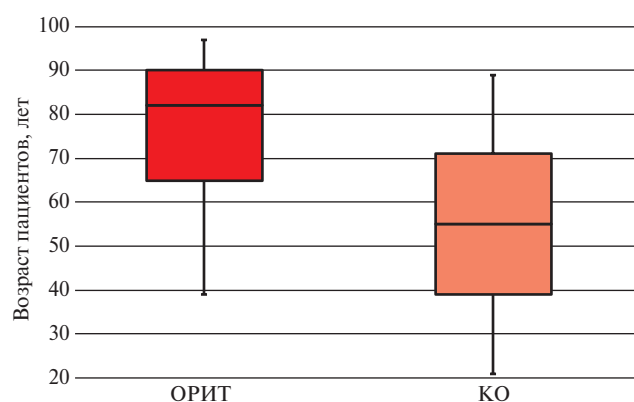


Рис. 3 Возраст в подгруппах пациентов ОРИТ и КО.

высокий риск тяжелого течения заболевания. Ме (Q25-Q75) SpO₂ составила 95% (92-97), однако у 12 из 90 пациентов SpO₂ оказалась ≤90%. Данные обследованных пациентов с COVID-19 на момент поступления в больницу представлены в таблице 2.

Возраст пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составил 84 (66-91) года и был значимо больше ($p=0,00014$), чем у пациентов КО: 56 (38-73) лет. Количество летальных исходов в ОРИТ составило 17 из 51, в КО — 2 из 39 пациентов. Межгрупповое сравнение показателей подгрупп ОРИТ и КО представлено в таблице 3 и на рисунке 3.

Для выявления параметров, связанных с исходом COVID-19, был проведен корреляционный

анализ, показавший, что показатель “исход заболевания”, выбранный в качестве первичной конечной точки, значимо связан с возрастом пациента ($R=-0,514$; $p=0,0002$). Среди шкал наибольшее количество значимых корреляций имеет 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Характеристика взаимосвязей между оцениваемыми показателями у пациентов на момент поступления в больницу представлена в таблице 4.

С учетом вышеуказанных результатов для детальной оценки взаимосвязи параметров “возраст” и “исход” был проведен логистический регрессионный анализ. При этом возраст был рассмотрен в виде трех разных шкал: в годах (например, 30, 31, 32 года и т. д.), в десятилетних интервалах (31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет и т. д.), в виде подгрупп по классификации ВОЗ (18-44 лет; 45-59 лет, 60-74 и т. д.). Согласно расчетам, получены следующие отношения шансов (ОШ): ОШ₁=1,1, ОШ₂=2,52, ОШ₃=4,29, соответственно (во всех случаях $p < 0,0001$). Таким образом, наиболее значимое влияние возраста, как предиктора исходов заболевания, было показано при использовании ВОЗ-градации данного фактора.

Также показано, что исход заболевания имел значимую корреляцию с возрастом пациентов и оценками по шкалам 4C Mortality Score, COVID-GRAM, что позволило использовать показатель “возраст по ВОЗ” в ROC-анализе в качестве самостоятельного предиктора исхода заболевания. У па-

Таблица 4

Корреляционная матрица взаимосвязей оцениваемых показателей и исхода заболевания обследованных пациентов

	Возраст	ЧДД	SpO ₂	Исход	qSOFA	NEWS2	COVID-GRAM	4C Mortality Score
Возраст		0,138	-0,364*	-0,514*	0,348*	0,306*	0,699*	0,836*
ЧДД	0,138		-0,616*	-0,168	0,450*	0,656*	0,172	0,504*
SpO ₂	-0,364*	-0,616*		0,339*	-0,452*	-0,852*	-0,450*	-0,538*
Исход	-0,514*	-0,168	0,339*		-0,459*	-0,413*	-0,504*	-0,648*
qSOFA	0,348*	0,450*	-0,452*	-0,459*		0,545*	0,282*	0,650*
NEWS2	0,306*	0,656*	-0,852*	-0,413*	0,545*		0,408*	0,522*
COVID-GRAM	0,699*	0,172	-0,450*	-0,504*	0,282*	0,408*		0,707*
4C Mortality Score	0,836*	0,504*	-0,538*	-0,648*	0,650*	0,522*	0,707*	

Примечание: * — $p < 0,05$ — обозначение значимой корреляции. Цвет соответствует силе корреляционной связи: чем темнее, тем сильнее корреляционная связь. Красный цвет — пересечение одного и того же параметра в корреляционной матрице. ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — сатурация крови кислородом, NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

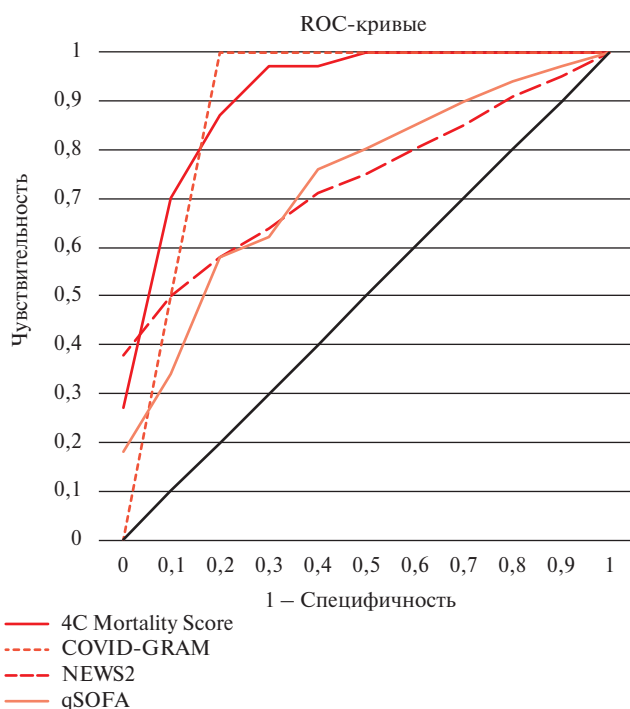


Рис. 4 Показатели чувствительности, специфичности и AUC шкал qSOFA, NEWS2, COVID-GRAM и 4C Mortality Score.

пациентов пожилого возраста исход заболевания обратно коррелировал с показателями шкал COVID-GRAM ($r = -0,670$, $p = 0,003$), в группе старческого возраста коррелировал с показателями температуры тела при поступлении и показателями сатурации крови ($r = -0,840$, $p = 0,0001$ и $r = 0,512$, $p = 0,013$, соответственно).

Визуальный анализ выявил особенности физиологических показателей в зависимости от возраста пациентов. Так, с увеличением возраста отмечался рост вариативности показателей ЧДД, САД и SpO₂, при относительно стабильных значениях медиан.

Таким образом, возраст пациента не только является самостоятельным фактором, ассоцииро-

Таблица 5

Показатели предсказательной точности (AUC) исхода госпитализации по всей выборке пациентов

Шкала	AUC	95% ДИ	p
4C Mortality score	0,878	0,782-0,975	<0,001
Возраст по ВОЗ	0,844	0,751-0,938	<0,001
COVID-GRAM	0,807	0,720-0,895	<0,001
NEWS2	0,784	0,659-0,910	<0,001
qSOFA	0,755	0,612-0,898	<0,001

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, AUC — area under curve (площадь под кривой), NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score, qSOFA — краткая версия шкалы Sequential Organ Failure Assessment.

ванным с исходом COVID-19, но значительно влияет на выбор прогностических параметров исхода заболевания.

Прогнозирование исходов COVID-19

В ходе исследования с помощью логистической регрессии и последующего ROC-анализа была построена прогностическая модель, оценивающая риск негативного исхода госпитализации (летальный исход). Показатели ROC-анализа прогностической модели представлены на рисунке 4 и в таблице 5.

Проведено сравнение прогностической значимости рассматриваемых шкал с учетом разделения выборки пациентов по возрастным подгруппам. В результате выявлены шкалы с наилучшими предиктивными показателями, которые представлены в таблице 6. Таким образом, по всей выборке пациентов наилучшая предсказательная способность отмечалась у шкал 4C Mortality Score и COVID-GRAM (AUC=0,878 и 0,807, соответственно), при этом в различных возрастных подгруппах эталонные шкалы варьировали.

Примечательно, что совместное использование нескольких шкал на полной выборке не повы-

Таблица 6

Показатели шкал, обладающих наилучшей предсказательной точностью (AUC) исхода госпитализации в зависимости от возрастной группы пациентов (градация по ВОЗ)

Возраст по ВОЗ	Шкала	AUC	95% ДИ	p
Молодой (18-44 лет)	4C Mortality Score	0,892	0,762-0,980	0,002
Средний (45-59 лет)	4C Mortality Score	0,853	0,784-0,961	0,0014
Пожилый (60-74 лет)	COVID-GRAM	0,833	0,682-0,990	0,038
Старческий (75-90 лет)	NEWS2	0,958	0,807-1	0,002
Долгожители (>90 лет)	NEWS2	0,818	0,713-0,996	0,006

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, AUC — area under curve (площадь под кривой), NEWS2 — National Early Warning Score 2, 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortality Score.

шало уровень предсказательной способности. При комбинации двух шкал, каждая из которых в отдельности обладала высоким уровнем прогностической ценности — 4C Mortality Score и COVID-GRAM, выявлено снижение данного показателя (AUC=0,784). Для определения критического возраста для неблагоприятных исходов COVID-19 был проведен ROC-анализ с последовательным подбором порогового значения возраста (с разделением на десятилетние интервалы). Расчет показал, что возраст 70 лет является тем пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значимо увеличивался. ОШ неблагоприятного исхода в подгруппах, полученных при разделении выборки в соответствии с этим возрастом (<70 или ≥70 лет) составило ОШ=11,63, 95% ДИ: 9,72-12,06 (p=0,0052).

Обсуждение

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении пациентов с COVID-19, по-прежнему остаются актуальными вопросы стратификации больных по степени тяжести и прогнозирования течения и исходов заболевания. В ряде случаев шкалы не позволяют получить точную оценку [8]. Одной из причин этого является недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям и, главное, к возрасту пациентов с COVID-19 [9, 11-13].

Как показано в проведенном исследовании, возраст пациента представляет собой параметр, который имеет значимую ассоциацию с исходом заболевания и по своей точности сопоставим со шкалой 4C Mortality Score, что согласуется с литературными данными [14, 15]. При изучении ассоциации возраста и клинических показателей показано, что в более старших возрастных группах закономерно повышаются тяжесть заболевания и вероятность летального исхода. Помимо этого, клинически значимым является тот факт, что в зависимости от возраста меняется “набор” информативных параметров, позволяющих проводить более точную оценку. Наиболее релевантными показателями для пациентов 18-44 лет являются шкала 4C Mortality Score, САД, ЧДД и SpO₂, в группе 60-74 года —

SpO₂, для пациентов ≥75 лет — SpO₂ и температура тела. Очевидно, что эти результаты целесообразно учитывать при маршрутизации пациентов, планировании, и организации медицинской помощи таким пациентам.

Несмотря на то, что шкала NEWS2 рекомендована к использованию на всех этапах лечения пациентов с COVID-19, она уступает по точности прогноза исхода заболевания шкалам 4C Mortality Score и COVID-GRAM, что обосновывает необходимость коррекции организации практической работы и выбора наиболее точных клинических инструментов.

Ограничения исследования. Эта работа имела ретроспективный дизайн, вследствие чего были рассчитаны показатели, ассоциированные с исходом заболевания. Для выявления предикторов исходов и течения заболевания той или иной степени тяжести планируется провести соответствующее проспективное исследование. В силу относительно небольшого объема выборки сравнение подгрупп выборки пациентов по большинству показателей не достигало уровня статистической значимости, поэтому планируется провести исследование на выборке существенно большего размера.

Заключение

Результаты пилотного исследования показали достоверность прогнозирования исхода госпитализации пациентов с тяжелой формой COVID-19. Наилучшей предсказательной точностью обладали шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM. Специфичность и чувствительность оценок по шкалам зависела от возраста пациента. Возраст 70 лет является тем пороговым значением, при достижении которого риск неблагоприятного исхода значимо увеличивается. На основе данных проведенного пилотного исследования запланировано изучение проблемы прогнозирования течения заболевания с учетом степени тяжести COVID-19.

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

Литература/References

1. COVID-19 Coronavirus pandemic. <http://www.worldometers.info/coronavirus> (16 January 2022).
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–46. <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (26 October 2021).
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How to evaluate the results of treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19)? Clinical Assessment Scale (CAS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;11:35-41. (In Russ.) Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;11:35-41. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1439.
5. Scale for assessing the severity of the condition for patients with COVID-19. (In Russ.) Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. <http://www.1spbgmu.ru/ru/klinika/shkala-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-dlya-patsientov-s-covid-19> (12 October 2021).
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (12 October 2021).
7. Greenhalgh T, Treadwell J, Burrow R, et al. Should we use the NEWS (or NEWS2) score when assessing patients with possible COVID-19 in primary care? Project: COVID-19 Infection Prevention and Control. 2020. doi:10.13140/RG.2.2.26433.10089. https://www.researchgate.net/publication/340934244_Should_we_use_the_NEWS_or_NEWS2_score_when_assessing_patients_with_possible_COVID-19_in_primary_care. (10 October 2021).
8. Benjamin GM, Aghagholi G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31:1-10. doi:10.1002/rmv.2146.
9. Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 13 (14.10.2021). (In Russ.) Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 13 (14.10.2021). <https://edu.rosminzdrav.ru/index.php?id=250> (16 октября 2021).
10. D'Arrigo G, Roumeliotis S, Torino C, et al. Sample size calculation of clinical trials in geriatric medicine. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:1209-12. doi:10.1007/s40520-020-01595-z.
11. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung*. 2020;49:585-91. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.047.
12. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med*. 2020;9:1548. doi:10.3390/jcm9051548.
13. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14:375-9. doi:10.1016/j.orcp.2020.06.001.
14. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Int Med*. 2020;288:469-76. doi:10.1111/joim.13119.
15. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-8. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.

Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии

Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В., Шакарьянц Г. А.,
Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)».
Москва, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь маркеров фиброза со структурно-функциональными показателями у пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В проспективном сравнительном нерандомизированном исследовании участвовали 49 пациентов с ГКМП. Пациенты были разделены на 3 группы по вариантам течения заболевания: 1 группа — стабильное течение ($n=12$; из них 8 (67%) мужчин, средний возраст — 41 ± 12 лет); 2 группа — прогрессирующее течение ($n=26$; из них 16 (61%) мужчин, средний возраст — 57 ± 11 лет); 3 группа — пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) ($n=11$; из них 4 (36%) мужчин, средний возраст — 63 ± 6 лет). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Всем пациентам с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1).

Результаты. У пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечаются повышенные уровни ММП-9 и ТИМП-1 по сравнению с референсными значениями. В 1 группе уровень ММП-9 (Ме (Q1;Q3)) составил 226 (201;271) нг/мл; ТИМП-1 — 410 (267;488) нг/мл; во 2 группе уровень ММП-9 составил 236 (187;285) нг/мл; ТИМП-1 — 421 (321;499) нг/мл. При варианте течения с ФП уровень ММП-9 составил 260 (228;296) нг/мл, а уровень ТИМП-1 — 381,5 (305;466)

нг/мл, статистически значимого различия не достигнуто ($p=0,59$; $p=0,90$, соответственно). Обнаружена корреляция между возрастом и уровнем ММП-9, а также между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия ($p=0,034$; $p=0,035$, соответственно).

Заключение. Высокая активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов отражает усиленный фиброз и ремоделирование миокарда при ГКМП, особенно характерное для пациентов с вариантом ФП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, матриксная металлопротеиназа-9, миокардиальный фиброз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/11-2021

Рецензия получена 09/12-2021

Принята к публикации 12/01-2022



Для цитирования: Богатырева Ф. М., Каплунова В. Ю., Кожевникова М. В., Шакарьянц Г. А., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3140. doi:10.15829/1728-8800-2022-3140

Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy

Bogatyрева F. M., Kaplunova V. Yu., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the relationship between fibrosis markers and structural and functional parameters in patients with various types of hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. This prospective comparative non-randomized study included 49 patients with HCM. Patients were divided into 3 groups according to the disease course: group 1 — stable course ($n=12$; men, 8 (67%), mean age — 41 ± 12 years); group 2 — progressive course ($n=26$; men, 16 (61%), mean age — 57 ± 11 years); group 3 — patients with atrial fibrillation (AF) ($n=11$; men, 4 (36%), mean age — 63 ± 6 years). Patients underwent standard clinical and paraclinical investigations. The levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and

tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) were determined in all patients using enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.

Results. In all patients with HCM, elevated levels of MMP-9 and TIMP-1 are noted compared to the reference values. In group 1, the MMP-9 level [Me (Q1; Q3)] was 226 (201;271) ng/ml; TIMP-1 — 410 (267;488) ng/ml; in group 2, the MMP-9 level was 236 (187;285) ng/ml; TIMP-1 — 421 (321;499) ng/ml. In the course with AF, the MMP-9 level was 260 (228;296) ng/ml, while TIMP-1 — 381,5 (305;466) ng/ml; no significant difference was revealed ($p=0,59$; $p=0,90$, respectively). A correlation was found between age and MMP-9 levels, as well as between MMP-9 levels and left atrial volume ($p=0,034$; $p=0,035$, respectively).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fam505@yandex.ru

Тел.: +7 (965) 315-16-43

[Богатырева Ф. М.* — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-2008-4451, Каплунова В. Ю. — д.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-5864-0938, Кожевникова М. В. — к.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0003-4778-7755, Шакарьянц Г. А. — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-5473-9394, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-6675-7557, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0002-3014-6129].

Conclusion. The high activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors reflects enhanced fibrosis and myocardial remodeling in HCM, which is especially characteristic of patients with AF.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, matrix metalloproteinase-9, myocardial fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Bogatyreva F. M.* ORCID: 0000-0003-2008-4451, Kaplunova V. Yu. ORCID: 0000-0002-5864-0938, Kozhevnikova M. V. ORCID: 0000-0003-4778-7755, Shakaryants G. A. ORCID: 0000-0001-5473-9394, Privalova E. V. ORCID: 0000-0001-6675-7557, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author:
fam505@yandex.ru

Received: 24/11-2021

Revision Received: 09/12-2021

Accepted: 12/01-2022

For citation: Bogatyreva F. M., Kaplunova V. Yu., Kozhevnikova M. V., Shakaryants G. A., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3140. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3140

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОЛП — объем левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

Ключевые моменты

- У пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии отмечен высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9, особенно характерный для пациентов с вариантом течения фибрилляции предсердий.
- Высокая активность матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов отражает усиленный миокардиальный фиброз при гипертрофической кардиомиопатии.

Key messages

- Patients with various courses of hypertrophic cardiomyopathy had high level of matrix metalloproteinase-9, which is especially characteristic of patients with a course of atrial fibrillation.
- High activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors reflects enhanced myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) развивается в результате мутаций в генах, ответственных за кодирование интегральных компонентов сократительного аппарата сердечной мышцы и проявляется чаще ассиметричной гипертрофией миокарда левого желудочка $>1,5$ см [1, 2]. Первичным дефектом является мутация в генах, кодирующих синтез саркомерных белков, однако клиническое проявление определяется сложной иерархией генетических, эпигенетических и экологических факторов [3]. Одним из основных процессов, определяющих нарушение внутрисердечной гемодинамики, является миокардиальный фиброз, который нарушает структурную целостность миокарда, что способствует возникновению диастолической, а затем и систолической дисфункции, а также влияет на электропроводящие свойства сердечной мышцы. Гистологические исследования подтвердили высокую степень активности образования фиброзной ткани у молодых пациентов с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС) и отложением коллагена, увеличивающим пространство внеклеточного матрикса миокарда в 8 раз по сравнению с нормой, и у пациентов старшего возраста с развитием конечной стадии сердечной недостаточности при ГКМП [4, 5].

При изучении способов оценки миокардиального фиброза исследователи столкнулись с определенными трудностями. Эндомиокардиальная биопсия является “золотым” стандартом определения фиброза, но в связи с инвазивностью данного метода и риском осложнений, предпочтительнее применение визуализирующих методик. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием позволяет оценить внеклеточный объем, который коррелирует с объемной долей коллагена, тем самым, являясь биомаркером фиброза [6]. Очаговый фиброз миокарда четко выявляется при МРТ сердца с отсроченным гадолиниевым усилением, что сопоставимо с данными аутопсии [7]. Визуализация интерстициального фиброза возможна при увеличении фракции внеклеточного объема при T-1 картировании МРТ. В исследовании Chan RH, et al. (2014) установлено, что увеличение процента отсроченного контрастного усиления $>15\%$ от массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) связано с 2-кратным увеличением риска развития ВСС у пациентов с изначально низким риском [8]. Тем не менее, среди экспертов в настоящее время продолжаются дискуссии об оценке фиброза миокарда при помощи МРТ с контрастированием и рассмотрении данного метода при стратификации риска ВСС. Проведение исследования

является дорогостоящей процедурой, а зачастую и труднодоступной, неподходящей для пациентов с ферромагнитными имплантатами или клаустрофобией. Другим возможным способом оценки фиброза является определение циркулирующих в плазме крови биомаркеров. Следовательно, поиск и установление клинической пользы биомаркеров, отражающих миокардиальный фиброз у больных ГКМП с различными вариантами течения является актуальной задачей современной кардиологии.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют важную роль в деградации коллагена. Высокая активность ММП усиливает прогрессирование миокардиального фиброза, поскольку коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса активируют провоспалительные и профибротические факторы [9]. В норме активность ММП уравновешивается активностью их ингибиторов, но при патологических состояниях активность одних белков начинает преобладать над активностью других [10]. Анализ ранее проведенных исследований показал неоднозначные данные о роли ММП в качестве биомаркеров фиброза у пациентов с ГКМП, тем самым, обусловив проведение дальнейших исследований.

Цель исследования — оценить взаимосвязь маркеров фиброза со структурно-функциональными показателями у пациентов с различными вариантами ГКМП.

Материал и методы

Данная работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и была одобрена локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). До начала исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические данные. В проспективном сравнительном нерандомизированном исследовании участвовали 49 пациентов с ГКМП. Диагноз ГКМП выставлен согласно клиническим рекомендациям [1, 2]). По вариантам течения заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа — стабильное течение ($n=13$; из них 9 (67%) мужчин, средний возраст — 41 ± 12 лет); 2 группа — прогрессирующее течение ($n=25$; из них 15 (61%) мужчин, средний возраст — 57 ± 11 лет); 3 группа — пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) ($n=11$; из них 4 (36%) мужчин, средний возраст — 63 ± 6 лет). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. При эхокардиографии оценивали ММЛЖ, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), диастолическую дисфункцию (Е/А — отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А), индекс относительной толщины миокарда и индекс объема левого предсердия (ИОЛП). Риск ВСС рассчитывался с помощью калькулятора HCM Risk-SCD (Hypertrophic CardioMyopathy Risk-Sudden Cardiac Death, шкала риска ВСС при ГКМП).

Белки обмена коллагена. Всем пациентам определялось содержание ММП-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-наборов (Bender Medsystem, Австрия) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica (V. 12.0), Stattech 2.4.1. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (SD); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся F-критерий Фишера; при оценке данных, отличных от нормального распределения, применялся критерий Краскелла-Уоллиса, а для качественных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2). При нормальном распределении переменных корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента корреляции Пирсона (ρ). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика участников исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов, а также получаемая лекарственная терапия представлены в таблице 1. Пациенты не различались между собой по полу, индексу массы тела, однако выявлено статистически значимое различие по возрасту — количество пациентов более старшего возраста в группе течения ГКМП с ФП было больше, чем в остальных группах ($p=0,001$). Следует отметить, что в группе прогрессирующего течения у трети пациентов в анамнезе хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III функционального класса по NYHA (New-York Heart Association). В группе пациентов с ФП у 6 участников была миэктомия в анамнезе, также у 6 участников исследования — острое нарушение мозгового кровообращения. У трети пациентов во 2 группе наблюдаются синкопальные состояния, у 45% пациентов в 3 группе — высокий риск ВСС, в связи с чем у 3 участников установлен электрокардиостимулятор, а у 2 пациентов — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Больше половины участников 2 и 3 групп получали бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, диуретики и антиаритмики. При оценке межгруппового различия эхокардиографических параметров отмечено, что в группе пациентов с вариантом течения с ФП имеет место статистически значимое увели-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	1 группа (стабильное течение)	2 группа (прогрессирующее течение)	3 группа (ФП)	p
Число пациентов, n	13	25	11	
Мужчины, n (%)	9 (69%)	15 (60%)	4 (36%)	0,24
Возраст, годы (M±SD)	41±12	57±13	63±6	<0,001* p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1;Q3)	29 (25;32)	27 (25;30)	27 (25;29)	0,85
Клинико-anamнестические характеристики				
Одышка, n (%)	4 (30%)	23 (92%)	11 (100%)	0,124
Синкопе, n (%)	-	8 (30%)	2 (18%)	0,04
Миэктомия в анамнезе, n (%)	-	1 (4%)	6 (54%)	0,76
Инфаркт миокарда, n (%)	-	4 (15%)	1 (9%)	0,35
ОНМК, n (%)	-	3 (12%)	6 (55%)	0,49
ХСН (II-III ФК по NYHA), n (%)	-	10 (35%)	10 (89%)	0,33
Риск ВСС, n (%)	-	9 (35%)	5 (45%)	0,27
ЭКС, n (%)	-	1 (4%)	3 (28%)	0,15
ИКД, n (%)	-	1 (4%)	2 (18%)	0,55
β-блокаторы, n (%)	10 (88%)	16 (62%)	8 (73%)	0,44
БМК, n (%)	4 (38%)	10 (29%)	2 (18%)	0,36
Диуретики, n (%)	-	18 (69%)	9 (82%)	0,49
Антиаритмики, n (%)	-	6 (23%)	5 (45%)	0,67
Эхокардиографические параметры участников исследования				
Параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ТЗСЛЖ, см, Ме (Q1;Q3)	1,3 (1,2;1,7)	1,5 (1,2;1,6)	1,3 (1,2;1,4)	0,16
ТМЖП, см, Ме (Q1;Q3)	1,7 (1,5;1,8)	1,7 (1,5;2,0)	1,7 (1,5;2,0)	0,71
ОЛП, мл, Ме (Q1;Q3)	70 (63;73)	73 (65;93)	94 (83;139)	<0,036* p ₃₋₁ =0,03
ИОЛП, мл/м ² , Ме (Q1;Q3)	32 (28,1;40,4)	42 (32,8;48,2)	46 (40;65)	<0,012* p ₃₋₁ =0,01
ММЛЖ, г (M±SD)	345±109	344±82	268±50	<0,039* p ₁₋₃ =0,04
ИММЛЖ, Ме (Q1;Q3)	158 (136;203)	178 (152;198)	147 (124;156)	<0,017* p ₁₋₃ =0,01
ИОТ миокарда, Ме (Q1;Q3)	0,52 (0,49;0,72)	0,65 (0,51;0,77)	0,57 (0,50;0,62)	0,45
ФВ, %, Ме (Q1;Q3)	62 (59,5;68)	60 (53;63)	57 (54;63)	0,05
ГД ВТЛЖ, Ме (Q1;Q3)	8,6 (7,4;19,5)	22,1 (10,1;56,9)	9 (4,9;24)	<0,01* p ₂₋₁ =0,05 p ₃₋₂ =0,05
Е/А, Ме (Q1;Q3)	1,01 (0,7;1,29)	0,98 (0,71;1,47)	-	0,87

Примечание: * — межгрупповая статистическая значимость, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС — электрокардиостимулятор, БМК — блокаторы кальциевых каналов, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ИОТ — индекс относительной толщины, ФВ — фракция выброса, ГД ВТЛЖ — градиент выходного тракта левого желудочка, ФК — функциональный класс, Е/А — отношение между наполнением в диастолу (пик Е) и систолу предсердий (пик А).

чение объема левого предсердия (ОЛП) и ИОЛП (p=0,036, p=0,012, соответственно), а также снижение ММЛЖ и его ИММЛЖ (p=0,039, p=0,017, соответственно).

У пациентов с ГКМП всех вариантов течения отмечается повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1 по сравнению с референсными значениями. В 1 группе уровень ММП-9 составил 226 (201;271) нг/мл; ТИМП-1 — 410 (267;488) нг/мл;

во 2 группе уровень ММП-9 составил 236 (187;285) нг/мл; ТИМП-1 — 421 (321;499) нг/мл; при варианте течения с ФП уровень ММП-9 составил 260 (228;296) нг/мл, а уровень ТИМП-1 — 381,5 (305;466) нг/мл. Однако статистически значимого различия достигнуто не было (p=0,59; p=0,90, соответственно).

Была обнаружена корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ММП-9. Наблюдаемая

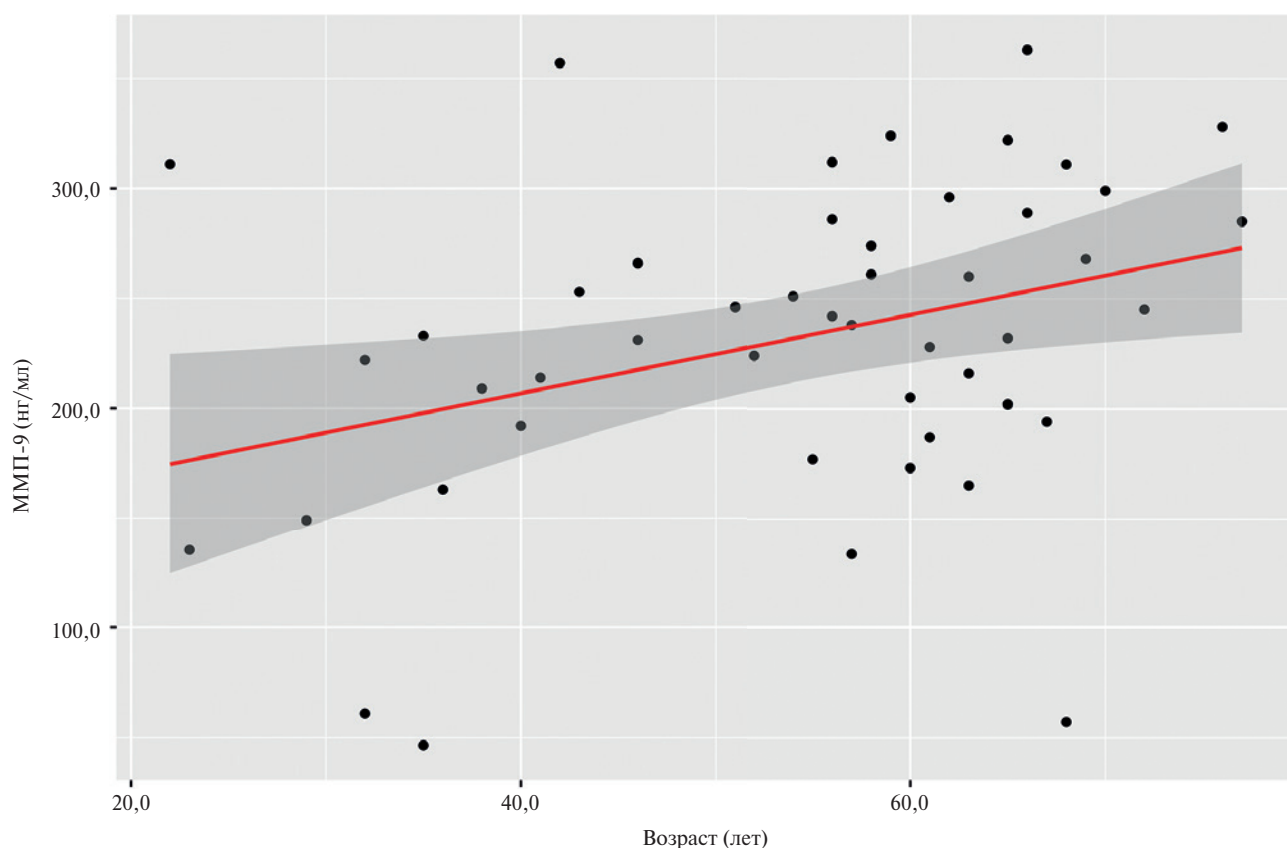


Рис. 1 График регрессионной функции, характеризующий зависимость ММП-9 (нг/мл) от возраста (лет).

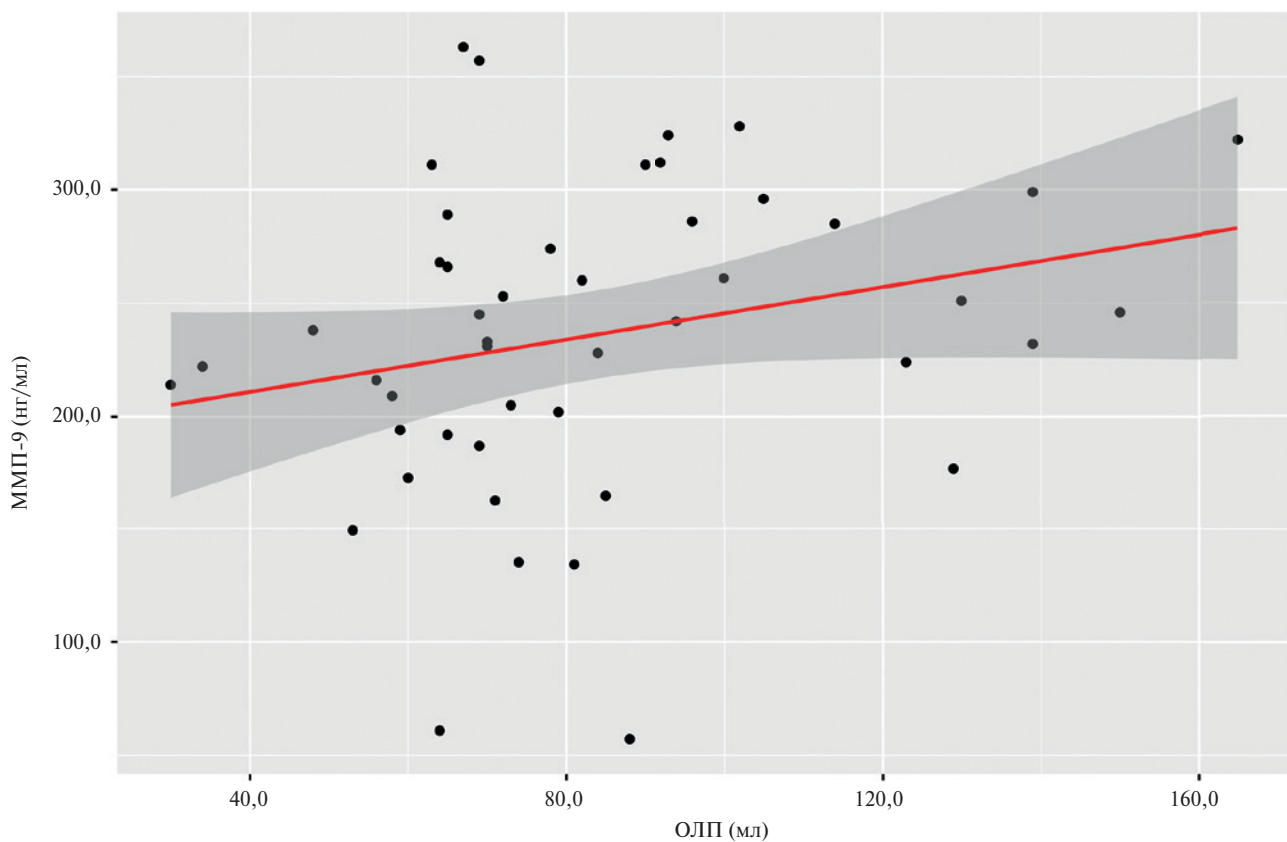


Рис. 2 График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ММП-9 (нг/мл) от ОЛП (мл).

зависимость показателя ММП-9 (нг/мл) от возраста (лет) описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ММП-9}} = 1,457 \times X_{\text{Возраст (лет)}} + 156,566.$$

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение уровня ММП-9 на 1,457. Полученная модель объясняет 8,9% наблюдаемой дисперсии показателя ММП-9. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r=0,310$, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значима ($p<0,034$) (рисунок 1).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя ОЛП и маркеров фиброза (ММП-9 и ТИМП-1). Обнаружена зависимость уровня ММП-9 от ОЛП, которая описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ММП-9}} = 0,577 \times X_{\text{ОЛП}} + 187,728.$$

При увеличении ОЛП на 1 мл следует ожидать увеличение уровня ММП-9 на 0,577. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии показателя ММП-9. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r=0,308$, что соответствует умеренной силе связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значима ($p<0,035$) (рисунок 2).

При оценке показателей ассоциации данных маркеров фиброза с другими параметрами внутрисердечной гемодинамики значимых связей не обнаружено. При проведении метода анализа ROC-кривых для оценки диагностической значимости уровней маркеров фиброза при прогнозировании сердечно-сосудистых событий (синкопе/желудочковая тахикардия/высокий риск ВСС) убедительных данных получено не было.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования, установлено повышение по сравнению с референсными значениями уровней ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с ГКМП различных вариантов течения. Стоит отметить, что уровень ТИМП-1 в группах стабильного и прогрессирующего течения превышал уровень ММП-9, тем самым смещая равновесие соотношения протеиназы/ингибитора протеиназы в сторону ингибирования протеолиза, а это, в свою очередь, отражает усиленный синтез коллагена. Наши данные согласуются с исследованием Fassbach M, et al. (2005), где у пациентов с ГКМП обнаружен повышенный синтез ТИМП-1 и соотношение ММП-1/ТИМП-1 сдвинуто в сторону усиленного синтеза коллагена [11].

Особый интерес представляет группа пациентов с вариантом течения кардиомиопатии с ФП, где уровень ММП-9 был выше, чем в остальных группах, а уровень ТИМП-1 ниже. Данный факт можно объяснить гиперэкспрессией ММП-9 в ответ на

избыточное ингибирование ТИМП-1, а также тем, что ММП-9 опосредованно запускает каскады про-фибротических и провоспалительных факторов, тем самым поддерживая свой повышенный уровень и замыкая порочный круг [12]. Ранее было показано, что у пациентов с ФП селективно повышаются уровни ММП-1 и ММП-9, а также снижается регуляция тканевых ингибиторов в предсердии, тем самым обеспечивая молекулярную основу предсердного фиброза [13]. В настоящей работе прослеживается зависимость уровня ММП-9 от возраста, что также может объяснить вклад в повышенный синтез ММП-9 у пожилых пациентов в группе ГКМП с ФП. В исследовании Raman B, et al. (2019) у 26% пациентов с ГКМП в течение 6-летнего периода обнаружено клинически значимое прогрессирование фиброза миокарда по данным МРТ с гадолинием, приведшее к прогрессирующей стадии ХСН и ФП [14].

Известно, что одним из механизмов прогрессирования диастолической дисфункции, способствующей развитию ФП, является увеличение пост- и преднагрузки ЛП, что приводит к расширению и увеличению ЛП в объеме и компенсаторному усилению экспрессии коллагена. Обнаруженная связь между повышенными уровнями ММП-9 и ОЛП, в т.ч. подтверждает, что высокая активность фиброобразования ведет к структурному ремоделированию предсердий и является субстратом для возникновения ФП.

В исследовании Fernlund E, et al. (2017) также были продемонстрированы высокие уровни ММП-9 у молодых, что подтверждает предположение о том, что ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса является ранним процессом и опосредовано протеазами, такими как ММП и катепсины в ответ на провоспалительные стимулы и окислительный стресс [15].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными Roldan V, et al. (2008) [16], где отмечены высокие уровни ММП-9 у пациентов с ГКМП; кроме того, при проведении многомерного анализа была показана независимая связь между ММП-9 и наличием фиброза по данным МРТ с гадолинием, подтверждающая значимость ММП в процессах ремоделирования миокарда. В исследовании Munch J, et al. (2016) [17] отмечены высокие уровни ММП-9, коррелирующие с фиброзом, по данным МРТ с гадолинием, а также ассоциация данного маркера с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе/желудочковая тахикардия) преимущественно у женщин с ГКМП. Однако в нашей работе показано отсутствие взаимосвязи уровня маркеров фиброза с сердечно-сосудистыми событиями (синкопе/желудочковая тахикардия/высокий риск ВСС).

К сожалению, на сегодняшний день в литературе нет единого мнения о значимости ММП и их

ингибиторов. В исследовании Yang C, et al. (2019), у пациентов с ГКМП, ранее перенесших септальную миэктомию, были определены тканевые уровни ММП-9, ММП-2, ТИМП-1, карбоксинтерминальный пропептид проколлагена I типа (Procollagen I Carboxyterminal Propeptide, PICP) и С-телопептид коллагена I типа (Carboxy-terminal Telopeptide of Collagen type-I, C1TP), которые в дальнейшем были сопоставлены с уровнями тех же маркеров, циркулирующих в плазме, и объемной долей коллагена миокарда. Были обнаружены высокие уровни циркулирующей ММП-9 в плазме, однако отсутствие корреляции циркулирующего биомаркера с его уровнем в ткани миокарда и объемной долей коллагена позволило заключить, что ММП-9 не может использоваться в качестве периферического биомаркера, отражающего фиброз [18]. Важно отметить, что данное исследование было проведено на азиатской популяции, имеющей свои генофенотипические особенности при ГКМП.

Основные гипотезы, лежащие в понимании механизмов фиброзов у пациентов с ГКМП, оста-

ются до конца неизученными. Помимо генетических факторов рассматривается влияние гипоперфузии миокарда, которое приводит к активации профибротических компонентов и усилению интерстициального фиброза [19–21]. Таким образом, изучение роли ММП и их тканевых ингибиторов требует дальнейших крупных исследований, что существенно повысит возможности прогнозирования развития и прогрессирования фиброза миокарда, а также позволит оценить эффективность проводимой антифибротической терапии.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что высокая активность ММП и их тканевых ингибиторов отражает усиленный фиброз и ремоделирование миокарда при ГКМП, особенно характерное для пациентов с вариантом ФП.

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

Литература/References

- 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.
- Ommen StR, 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.
- Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives Cardiovasc Diagn Ther. 2019;9 (Suppl 2):S388-415. doi:10.21037/cdt.2019.02.01.
- Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2000;35(1):36-44. doi:10.1016/s0735-1097(99)00492-1.
- Galati G, Leone O, Pasquale F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. Circ Heart Fail. 2016;9(9):e003090. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003090.
- Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):587-96. doi:10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
- Mershina EA, Sinitsyn VE, Larina OM. Cardiac magnetic resonance in diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death risk stratification. Clin Experiment Surg Petrovsky J.; 2019;7(3):70-8. (In Russ.) Мершина Е.А., Синицын В.Е., Ларина О.М. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике гипертрофической кардиомиопатии и стратификации риска внезапной сердечной смерти. Клинический эксперимент хирургии им. академика Б.В. Петровского. 2019;7(3):70-8. doi:10.24411/2308-1198-2019-13008.
- Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130(6):484-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.
- Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases — From the cleavage data to the prediction tools and beyond. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017;1864(11 Pt A):1952-63. doi:10.1016/j.bbamcr.2017.03.010.
- Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;(12):75-81. (In Russ.) Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. Медицинский Совет. 2017;(12):75-81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
- Fassbach M, Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. Z Kardiol. 2005;94(5):328-35. doi:10.1007/s00392-005-0214-5.
- Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(9):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамьян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. Российский кардиологический журнал. 2018;(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
- Kalogeropoulos A, Tsiodras S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord. 2011;28:11-77. doi:10.1186/1471-2261-11-77.

14. Raman B, Ariga R, Spartera M, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(2):157-67. doi:10.1093/ehjci/jej135.
15. Fernlund E, Gyllenhammar T, Jablonowski R, et al. Serum Biomarkers of Myocardial Remodeling and Coronary Dysfunction in Early Stages of Hypertrophic Cardiomyopathy in the Young. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):853-63. doi:10.1007/s00246-017-1593-x.
16. Roldan V, Marin F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156(1):85-91. doi:10.1016/j.ahj.2008.01.035.
17. Munch J, Avanesov M, Bannas P, et al. Serum Matrix Metalloproteinases as Quantitative Biomarkers for Myocardial Fibrosis and Sudden Cardiac Death Risk Stratification in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2016;22(10):845-50. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.010.
18. Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2019;43:107150. doi:10.1016/j.carpath.2019.107150.
19. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):545-57. doi:10.1016/s0735-1097(86)80181-4.
20. Bi X, Yang Ch, Song Yu, et al. Matrix Metalloproteinases Increase Because of Hypoperfusion in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):915-22. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.05.156.
21. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev Sa, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.

Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности

Шепель Р. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Оценить взаимосвязь между уровнями маркеров ангиогенеза и различными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХСН ишемического генеза II-IV функционального класса (ФК).

Материал и методы. Проведено одномоментное когортное исследование на базе клинических отделений стационара ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В исследовании приняли участие 180 пациентов в возрасте 30-85 лет с ХСН ишемического генеза II-IV ФК: 90 пациентов с метаболическим синдромом и 90 — без метаболического синдрома. Пациенты были разделены на 3 группы: ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) — ФВ левого желудочка (ЛЖ) <40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — ФВ ЛЖ — 40-49%, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) — ФВ ЛЖ >49%. Помимо стандартного инструментально-лабораторного исследования проведен анализ маркеров ангиогенеза с определением уровней трансформирующего фактора роста β (TGF- β), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), пентраксина-3 (PTX-3). Для выполнения статистического анализа использовались программные пакеты Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA).

Результаты. При проведении трансторакальной эхокардиографии определено, что 74 (41,1%) пациента имели ФВ ЛЖ <50%, у 71 (39,4%) пациента данный показатель оказался <40%. Для группы пациентов с ХСНсФВ отмечена ассоциация с повышением TGF- β $\geq 7,2$ нг/мл ($p=0,011$). Пороговый уровень PTX-3 ≥ 55 нг/мл с высокой степенью достоверности ($p=0,001$) ассоциирован с развитием ХСНсФВ. Для фенотипа ХСНпФВ определены пороговые значения

VEGF-A, TGF- β и PTX-3, которые не достигали уровня статистической значимости, однако отмечена четкая тенденция повышения VEGF-A >200 нг/мл ($p=0,052$). Для пациентов с низкой ФВ определено статистически значимое пороговое значение VEGF-A >195 нг/мл ($p=0,001$), ассоциированное с низкой ФВ ЛЖ.

Заключение. Настоящая работа показала актуальность использования PTX-3, VEGF-A и TGF- β в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН: поскольку среди пациентов с ХСНсФВ отмечено повышение уровней PTX-3 и TGF- β , а у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ — повышение уровня VEGF-A, целесообразно для улучшения эффективности диагностики и лечения пациентов с различными фенотипами ХСН ишемического генеза II-IV ФК проводить определение уровня этих маркеров ангиогенеза.

Ключевые слова: маркеры ангиогенеза, фенотипы, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/03-2022

Рецензия получена 10/03-2022

Принята к публикации 11/03-2022



Для цитирования: Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3230. doi:10.15829/1728-8800-2022-3230

Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes

Shepel R. N., Drapkina O. M.

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

Aim. To assess the relationship between the levels of angiogenesis markers and various heart failure (HF) phenotypes in patients with class II-IV HF of ischemic origin.

Material and methods. This cross-sectional cohort study was based on the clinical departments of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. The study involved 180 patients aged 30-85 years with class II-IV HF of ischemic origin as follows with ($n=90$) and without ($n=90$) metabolic syndrome (MS). All patients included in the study signed an informed consent to personal data processing, participation in a clinical trial and consent to blood biobanking. All patients were divided into three groups: HF with reduced ejection fraction (HFrEF) — left ventricular (LV) EF <40%,

HF with mildly reduced EF (HFmrEF) — LVEF from 40 to 49%, HF with preserved EF (HFpEF) — LVEF >49%. In addition to the standard paraclinical investigations, angiogenesis markers were analyzed with the determination of transforming growth factor β (TGF- β), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), pentraxin-3 (PTX-3). Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 software packages (Statsoft, USA).

Results. Transthoracic echocardiography determined that 74 (41,1%) patients had LVEF <50%, while 71 (39,4%) — <40%. For the group of patients with HFpEF, there was an association with an increase in TGF- β $\geq 7,2$ ng/ml ($p=0,011$). The threshold level of PTX-3 ≥ 55 ng/ml is associated with the development of HFpEF ($p=0,001$). For the HFmrEF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Шепель Р. Н.* — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — директор, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

phenotype, the threshold values of VEGF-A, TGF- β and PTX-3 were determined, which did not reach the significance level. However, an upward trend in VEGF-A >200 ng/ml was noted ($p=0,052$). In HFrEF patients, a threshold value of VEGF-A >195 ng/ml ($p=0,001$) associated with reduced LVEF was determined.

Conclusion. Thus, the present work showed the relevance of using PTX-3, VEGF-A and TGF- β as additional markers for assessing the HF course. So, patients with HFpEF had increased levels of PTX-3 and TGF- β , while patients with HFmrEF and HFrEF — increased VEGF-A values. Determination of the level of these angiogenesis markers should be used to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with various class II-IV HF phenotypes.

Keywords: angiogenesis markers, phenotypes, heart failure.

Shepel R. N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: r.n.shepel@mail.ru

Received: 01/03-2022

Revision Received: 10/03-2022

Accepted: 11/03-2022

For citation: Shepel R. N., Drapkina O. M. Levels of angiogenesis markers in patients with different heart failure phenotypes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3230. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3230

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертензия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ХСнсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНпФВ — ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, РТХ-3 — пентраксин-3, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что маркеры ангиогенеза могут быть одними из перспективных маркеров в диагностике и определении прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Что добавляют результаты исследования?

- Изучение роли основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН позволит проводить более качественную оценку состояния и прогноза заболевания.
- Работа показала актуальность использования пентраксина-3 (РТХ-3), сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН.

Key messages

What is already known about the subject?

- The results of experimental and clinical studies indicate that angiogenesis markers may be promising in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure.

What might this study add?

- The study of the role of main angiogenesis factors in heart failure patients will make it possible for a better assessment of the condition and prognosis.
- The work showed the relevance of using PTX-3, VEGF-A and TGF- β as additional markers for assessing the heart failure course.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, включая Россию [1, 2]. Отмечается прогрессирующий рост числа пациентов, страдающих ХСН, в основном за счет увеличения распространенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. В Российской Федерации комбинация артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в качестве основных причин ХСН встречается у половины пациентов [4].

Следует отметить, что в западных странах частота ИБС в структуре причин ХСН снижается.

Например, в Швеции снижение составило 7-8% с 2006 по 2010гг [5], тогда как в Восточной Европе доля пациентов растет (в первую очередь, за счет инфаркта миокарда) [6]. Важно отметить, что по данным когортного исследования Olmsted County (США) доля пациентов с ишемической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с 2000 по 2010гг снизилась с 39,8 до 29,4%, тогда как доля больных ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) ишемического генеза выросла с 29 до 32,6% [7].

Давней целью многих исследователей было выделение различных фенотипов ХСН, с помощью которых можно определять фенотип-ориентиро-

ванные подходы к диагностике, позволяющие выбрать конкретные патогенетические точки воздействия, которые, в свою очередь, улучшат вероятность положительного ответа на лечение, будут способствовать оптимизации тактики ведения пациента с обозначенным фенотипом, что приведет к значительному улучшению прогноза у пациентов с ХСН [8].

В настоящее время существует множество лабораторных показателей, которые используются для оценки миокардиальной функции. Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют, что маркеры ангиогенеза могут быть одними из перспективных маркеров в диагностике и определении прогноза у пациентов с ХСН [9]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором ангиогенеза в миокарде [10]. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) принимает участие практически во всех патологических процессах, ассоциированных с ХСН: в гипертрофии миокарда, фиброзе, апоптозе, воспалении и дифференцировке сердечных клеток-предшественников [11]. Пентраксин-3 (PTX-3) секретируется многими тканями, особенно макрофагами и дендритными клетками и может связываться с Р-селектином эндотелиальной поверхности в месте воспаления [12, 13].

Отсутствие определенности в понимании роли основных факторов ангиогенеза у пациентов с ХСН не позволяет проводить качественную оценку состояния и прогноза среди пациентов с ХСН. Цель настоящей работы — изучить взаимосвязь между уровнями маркеров ангиогенеза и различными фенотипами ХСН у пациентов с ХСН ишемического генеза II-IV функционального класса (ФК).

Материал и методы

Одномоментное когортное исследование было выполнено на базе клинических отделений стационара ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

В исследовании приняли участие 180 пациентов в возрасте 30-85 лет (медиана — 56 (46;63) лет) с ХСН ишемического генеза II-IV ФК, которые находились на стационарном лечении с февраля 2017 по ноябрь 2019гг: 90 пациентов с метаболическим синдромом (МС) и 90 пациентов без МС. Включение пациентов в обе группы проводилось методом сплошного набора. Протокол исследования, образцы первичной медицинской документации и информированное согласие пациента были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Критерии включения: мужчины и женщины >18 лет; наличие ХСН ишемического генеза II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; подписание информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, биобанкирование крови и обработку персональных данных. Ишемический генез ХСН, являющийся критерием включения пациентов в исследование, верифицировался на основании наличия

перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе давностью >1 мес.

Критерии не включения: женщины в период беременности, раннего послеродового периода, лактации; сведения по данным анамнеза о наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в течение последних 12 мес.; злоупотребление алкоголем (≥ 8 баллов по тесту идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя AUDIT); психические и неврологические заболевания с частичной или полной утратой дееспособности (по данным анамнеза); заболевания соединительной ткани; онкологические и гематологические заболевания; клапанные пороки сердца и некоронарогенные заболевания миокарда, сахарный диабет.

Все пациенты были разделены на три группы: ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСН_{нФВ}) — ФВ ЛЖ <40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСН_{пФВ}) — ФВ ЛЖ 40-49%, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСН_{сФВ}) — ФВ ЛЖ >49% [2].

Всем пациентам проводили: оценку жалоб и анамнеза; общий осмотр, оценку баллов по ШОКС (шкале оценки клинического состояния); тест 6-минутной ходьбы; электрокардиографию в 12 отведениях; трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ); определение в сыворотке крови уровней TGF- β , VEGF-A и PTX-3 — с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для выполнения статистического анализа использовали программные пакеты Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0 (Statsoft, USA). Соответствие распределения количественных данных нормальному определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD); с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения нескольких зависимых выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для выявления эффективных диагностических точек отсечения исследуемых показателей применяли ROC-анализ.

Результаты

Из 180 пациентов 45 (25%) указали факт курения на момент включения в исследование. Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ встречался в 42,2% случаев. У одной трети пациентов отмечалось наличие АГ (31,1%), у четверти пациентов (24,4%) — фибрилляция предсердий (ФП).

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у всех участников составило 27,4 (25;31) кг/м², что соответствовало, в целом, избыточной массе тела.

Диагностированное выраженное абдоминальное ожирение (окружность талии >88 см у женщин или >102 см у мужчин) выявлялось в 56,1% случаев среди 180 пациентов. Значимо чаще факт ожирения ($p=0,001$), включая абдоминальное ожирение ($p=0,001$), встречался у пациентов с МС по сравне-

нию с пациентами без такового. Клиническая характеристика пациентов с ХСН представлена в таблице 1.

В рамках исследования было проанализировано количество регулярно принимаемых лекарственных средств на момент включения в исследование. Сравнение проводили путем анализа основных классов лекарственных препаратов: β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, диуретики, статины. В среднем, каждый из участников исследования принимал $2,4 \pm 1,7$ препаратов из вышеуказанных групп. Наибольшее число участников регулярно принимали статины, иАПФ, β-адреноблокаторы. В меньшей степени отмечалась приверженность к остальным проанализированным классам препаратов.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=180)
Возраст, Ме (Q25;Q75), лет	57,5 (48;67)
Мужской пол, n (%)	99 (55)
Курение, n (%)	45 (25)
ИМТ, Ме (Q25;Q75), кг/м ²	27,4 (25;31)
Абдоминальное ожирение, n (%)	101 (56,1)
АГ, n (%)	56 (31,1)
ФП, n (%)	44 (24,4)
Отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, n (%)	76 (42,2)
Отягощенный семейный анамнез по ожирению, n (%)	40 (22,2)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=90)	Пациенты без МС (n=90)	p
ЛП, размер I, Ме (Q25;Q75), см	4,7 (4,1;5)	4,6 (4,4;5)	0,770
Толщина МЖП, М±SD, мм	1,3±0,5	1,2±0,3	0,365
КДР ЛЖ, Ме (Q25;Q75), см	5,6 (5,3;6,1)	5,5 (5,1;6)	0,024
КСР ЛЖ, Ме (Q25;Q75), см	4,4 (3,6;5)	4,0 (3,4;4,6)	0,006
КДО ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мл	153 (135;187)	147 (123;180)	0,024
КСО ЛЖ, Ме (Q25;Q75), мл	87 (54;118)	72 (66;84)	0,006
ФВ ЛЖ, М±SD, %	43,1±9,8	47,9±10,1	0,039
Пациенты с ФВ ЛЖ <40%, n (%)	36 (40)	35 (39)	1,0
Пациенты с ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	35 (39)	39 (43)	0,666
Пациенты с ФВ ЛЖ ≥50%, n (%)	19 (21)	16 (18)	0,721

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — метаболический синдром, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами ХСН

Параметр	AUC (95% ДИ)	p	Отрезная точка	Чувствительность, %	Специфичность, %
ФВ ЛЖ ≥50% (n=35)					
VEGF-A	0,554 (0,484-0,622)	0,324	>341	78,3	36,7
TGF-β	0,646 (0,577-0,711)	0,011	≥7,2	82,2	46,7
PTX-3	0,719 (0,653-0,779)	0,001	≥55	79,4	66,7
ФВ ЛЖ 40-49% (n=74)					
VEGF-A	0,698 (0,566-0,808)	0,052	≥200	88,8	50,9
TGF-β	0,552 (0,414-0,690)	0,473	≥6,3	56,0	60,0
PTX-3	0,64 (0,50-0,77)	0,094	≥44	66,7	73,8
ФВ ЛЖ <40% (n=71)					
VEGF-A	0,677 (0,609-0,739)	0,001	>195	55,0	76,0
TGF-β	0,524 (0,454-0,593)	0,566	≥6,7	88,3	32,7
PTX-3	0,572 (0,502-0,640)	0,075	≥53	93,3	32,0

Примечание: AUC — площадь под кривой. ДИ — доверительный интервал, ФВ — фракция выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, PTX-3 — пентраксин-3, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, VEGF-A — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.

Трансторакальная ЭхоКГ позволила определить, что 74 (41,1%) пациента имели ФВ ЛЖ <50%, у 71 (39,4%) пациента данный показатель оказался <40%. При сравнении пациентов с наличием и отсутствием МС по параметрам, оцененным в результате проведения ЭхоКГ, статистически значимые различия отмечались по линейным и объемным параметрам ЛЖ (таблица 2). Достоверных различий между показателями линейных и объемных размеров левого предсердия (ЛП) и правых отделов сердца выявлено не было.

Для группы пациентов с ХСНсФВ отмечена ассоциация с повышенным уровнем TGF- β $\geq 7,2$ нг/мл ($p=0,011$) (таблица 3). Пороговый уровень РТХ-3 ≥ 55 нг/мл с высокой степенью достоверности ($p=0,001$) ассоциирован с развитием ХСНсФВ. Для фенотипа ХСНпФВ определены пороговые значения VEGF-A, TGF- β и РТХ-3, которые не достигали уровня статистической значимости, однако отмечена четкая тенденция повышения уровня VEGF-A >200 нг/мл ($p=0,052$). Для пациентов с низкой ФВ определено статистически значимое пороговое значение VEGF-A >195 нг/мл ($p=0,001$), ассоциированное с низкой ФВ ЛЖ.

Обсуждение

Фенотипы ХСН выделяют в соответствии с показателем ФВ ЛЖ, и дифференциация между этими типами важна из-за различий в патогенезе, ассоциированных сопутствующих заболеваниях и терапевтических стратегиях. В патофизиологии ХСН, особенно ХСНпФВ, ведущее значение приобретает ишемическое повреждение миокарда [14].

Наличие сопутствующих заболеваний значительно влияет на прогноз и течение ХСН. МС является клиническим состоянием, которое за счет патофизиологических механизмов оказывает влияние на течение сердечной недостаточности. Ведущим диагностическим критерием МС является абдоминальное ожирение, которое служит предиктором развития сердечной недостаточности с установленной причинно-следственной связью [15]. Абдоминальное ожирение в настоящем исследовании выявлялось более чем у половины пациентов.

При анализе параметров трансторакальной ЭхоКГ среди участников с сопутствующим МС определялось достоверно более выраженное увеличение как конечно-систолического, так и конечно-диастолического объема ЛЖ. У пациентов с ХСН можно наблюдать различные формы ремоделирования ЛЖ. Мы выделили влияние МС на особенности структурных изменений, показав, что дилатация ЛЖ является важным ЭхоКГ-критерием изменений, характерных для ХСН. Эти данные позволяют предположить, что нарушения метаболических процессов, такие как гипергликемия и липотоксичность, характерные для МС, могут вно-

сить больший вклад в формирование структурного миокардиального повреждения [16, 17].

Доказано, что индукция ангиогенеза в жировой ткани посредством VEGF активирует термогенез в адипоцитах и оказывает на них протективный эффект [18]. Ранее было показано, что VEGF является мощным индуктором ремоделирования сердечно-сосудистой системы, который защищает сердце от ишемического повреждения [19, 20]. Iguchi M, et al. (2018) [21] опубликовали результаты исследования, в котором шла речь о связи VEGF-C со смертностью у больных с ХСН. В проспективное исследование были включены 220 пациентов с ХСН, за которыми наблюдали на протяжении 4 лет. По данным анализа Каплана-Майера, у лиц с изначально низким показателем VEGF-C был выше риск смерти от всех причин. Последующий анализ с учетом возраста, пола, ИМТ, АГ, сахарного диабета, госпитализаций по поводу ХСН, ИБС, анемии, хронической болезни почек, ФП и ФВ ЛЖ <50% продемонстрировал, что уровень VEGF-C обратно ассоциирован с риском смерти от всех причин [21].

Одни исследователи отмечают положительную корреляционную связь уровня РТХ-3 со значением мозгового натрийуретического пептида (BNP), при этом РТХ-3 превосходил BNP в определении неблагоприятных исходов [22]. В других исследованиях подчеркнуто, что высокий уровень РТХ-3 достоверно коррелирует с наличием ХСН вне зависимости от значения ФВ ЛЖ [23].

В настоящей работе продемонстрировано, что сниженные уровни VEGF-A, РТХ-3 и TGF- β ассоциированы с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН и сниженной систолической функцией сердца. Таким образом, более высокие уровни маркеров ангиогенеза потенциально могут быть рассмотрены как факторы, ассоциированные с относительно благоприятным течением ХСН, однако полученные результаты указывают на мультифакторность их действия, в частности при дальнейшем изучении их роли при ХСН требуется учитывать влияние МС.

Ограничения исследования: относительно небольшая выборка пациентов, что определяет целесообразность дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение

Таким образом, настоящая работа показала актуальность количественного определения РТХ-3, VEGF-A и TGF- β и их использования в качестве дополнительных маркеров оценки течения ХСН: поскольку среди пациентов с ХСНсФВ отмечено повышение РТХ-3 и TGF- β , а у пациентов с ХСНпФВ и ХСНнФВ — повышение уровня VEGF-A, целесообразно для улучшения эффективности диагности-

ки и лечения пациентов с различными фенотипами ХСН ишемического генеза II-IV ФК определение уровня этих маркеров ангиогенеза.

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

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975. doi:10.1002/ehf.592.
3. Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The first results of the russian register of chronic heart failure. Kardiologiia. 2015;55(5):22-8. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Салтыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22-8. doi:10.18565/cardio.2015.5.22-28.
4. Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. Ageev F.T. et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. pp. 7-77. (In Russ.) Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. Агеев Ф. Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. сс. 7-77. ISBN 978-5-9704-1472-9.
5. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, et al. The epidemiology of heart failure based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013;15:995-1002. doi:10.1093/eurjhf/hft064.
6. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the global burden of disease 2010 study. Circulation. 2014;129:1493-501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046.
7. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175:996-1004. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0924.
8. Voronina LP, Polunina OS, Bashkina OA, et al. Phenotypic differentiation of patients with chronic heart failure. Medical alphabet. 2020;(36):28-33. (In Russ.) Воронина Л. П., Полунина О. С., Башкина О. А. и др. Фенотипическое деление пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский алфавит. 2020;(36):28-33. doi:10.33667/2078-5631-2020-36-28-33.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. Kidney Int. 1999;56:794-814. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x.
11. Song W, Wang X. The role of TGFβ1 and LRG1 in cardiac remodeling and heart failure. Biophys Rev. 2015;7(1):91-104. doi:10.1007/s12551-014-0158-y.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis Arterioscler. Thromb Vasc Biol. 2012;32(9):2045-51. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705.
13. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
14. Wright JS, Wall HK, Ritchey MD. Million hearts 2022: small steps are needed for cardiovascular disease prevention. JAMA. 2018;320:1857-8. doi:10.1001/jama.2018.13326.
15. Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel RN. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):73-9. (In Russ.) Драккина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-73-79.
16. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Circ Heart Fail. 2014;7:740-51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583.
17. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(2):198-205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271.
18. Dryer K, Gajjar M, Narang N, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;314(5):H1033-42. doi:10.1152/ajpheart.00680.2017.
19. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. Int J Med Sci. 2015;12(11):840-7. doi:10.7150/ijms.11579.
20. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. Eur J Heart Fail. 2013;15(12):1350-62. doi:10.1093/eurjhf/hft106.
21. Iguchi M, Ura S, Masunaga N, et al. Relationship between VEGF-C levels and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. Eur Cardiol. 2018;13(2):129. doi:10.15420/ecr.2018.13.2.PO10.
22. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J. 2008;155:75-81. doi:10.1016/j.ahj.2007.08.013.
23. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2011;57:861-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.018.

Сравнительная оценка кардиоваскулярного риска у лиц европейской и корейской этнической принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2

Богданов Д. Ю.^{1,2}, Невзорова В. А.¹, Шестопалов Е. Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». Владивосток; ²КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1». Владивосток, Россия

Цель. Проведение сравнительной оценки кардиоваскулярного риска (КВР) у лиц 40–49 лет европейской и корейской этнической принадлежности, объединенных единой территорией проживания, с использованием шкал оценки SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и обновленной шкалы SCORE — SCORE2.

Материал и методы. Обследованы 397 условно-здоровых лиц европейской этнической группы (ЕЭГ) и 50 корейской этнической группы (КЭГ), у которых проведена оценка КВР по системам SCORE и SCORE2.

Результаты. По системе SCORE медиана КВР в ЕЭГ составила 0 [0–0] vs 0 [0–1]% в КЭГ ($p < 0,001$), при этом с клинической точки зрения группы между собой не различались. Система SCORE2 продемонстрировала клинически более значимые результаты: медиана риска у лиц ЕЭГ составила 5 [3–8]%, что для данной возрастной категории соответствует высокому КВР, а у лиц КЭГ — 8 [4–11]%, что соответствует очень высокому КВР ($p = 0,011$). Оценка КВР у условно-здоровых лиц является определяющей в принятии решения для организации профилактических мероприятий. Согласно системе SCORE, 97,5% условно-здоровых лиц ЕЭГ и 96% лиц КЭГ отнесены к категориям низкого и умеренного риска. Высокий и очень высокий риск при использовании данной системы определялся у 2,5 и 4% среди европейцев и корейцев, соответственно. Вместе с тем, с помощью системы SCORE2 всего 10,3% обследованных европейцев были отнесены к категории низкого/умеренного риска, а среди этнических корейцев — 8%. При этом категория высокого и очень высокого риска была обозначена соответственно для 63,7 и 25,9% в ЕЭГ и 40 и 52% в КЭГ. Установлено, что согласно вновь предлага-

емой системе SCORE2 более половины корейцев в возрасте 40–49 лет уже имеют очень высокий КВР, что клинически значимо отличает данную группу от европейской популяции.

Заключение. Система SCORE2 имеет более дифференцированный подход в определении индивидуального КВР. Оценка в системе SCORE2 уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, делает ее более персонализированной для использования в различных этнических популяциях.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, SCORE, SCORE2, этническая принадлежность, уровень холестерина.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Клинико-фенотипические и молекулярно-генетические особенности старения сосудов у людей различных этнических групп».

Поступила 16/11-2021

Рецензия получена 14/12-2021

Принята к публикации 24/01-2022



Для цитирования: Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шестопалов Е. Ю. Сравнительная оценка кардиоваскулярного риска у лиц европейской и корейской этнической принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3128. doi:10.15829/1728-8800-2022-3128

Comparative assessment of cardiovascular risk in European and Korean ethnic groups in the Russian population using the SCORE and SCORE2

Bogdanov D. Yu.^{1,2}, Nevzorova V. A.¹, Shestopalov E. Yu.²

¹Pacific State Medical University. Vladivostok; ²Vladivostok Clinical Hospital № 1. Vladivostok, Russia

Aim. To carry out a comparative assessment of cardiovascular risk (CVR) in people aged 40–49 years of European and Korean ethnicity with a single residence area using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and SCORE2 scales.

Material and methods. We examined 397 and 50 apparently healthy individuals of the European (EEG) and Korean (KEG) ethnic groups, respectively, who were evaluated for CVR according to the SCORE and SCORE2 charts.

Results. According to the SCORE system, the median CVR in the EEG was 0 [0–0] vs 0 [0–1]% in the KEG ($p < 0,001$), while from a clinical point of view, the groups did not differ from each other. The SCORE2 system demonstrated more significant clinical results as follows: the median risk in EEG individuals was 5 [3–8]%, which corresponds to a high CVR for this age group, and 8 [4–11]% in KEG individuals, which corresponds to a very high CVR ($p = 0,011$). CVR assessment in apparently healthy individuals is decisive in considering the preventive measures. According

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mity03@mail.ru

Тел.: +7 (984) 199-80-70

[Богданов Д. Ю.* — ассистент института терапии и инструментальной диагностики, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Шестопалов Е. Ю. — главный врач, ORCID: 0000-0002-7990-3602].

to the SCORE system, 97,5% and 96% of apparently healthy EEG and KEG individuals, respectively, are classified as low and moderate risk. High and very high risk when using this system was determined in 2,5 and 4% among Europeans and Koreans, respectively. However, using the SCORE2 system, only 10,3% of Europeans were classified as low/moderate risk, and among ethnic Koreans — 8%. At the same time, the category of high and very high risk was designated, respectively, for 63,7 and 25,9% in the EEG and 40 and 52% in the KEG, respectively. It has been established that according to the SCORE2 system, more than half of Koreans aged 40-49 already have a very high CVR, which significantly distinguishes this group from the European population.

Conclusion. The SCORE2 system has a more differentiated approach in determining individual CVR. The SCORE2 assessment of non-high density lipoprotein cholesterol levels makes it more personalized for use in different ethnic populations.

Keywords: cardiovascular risk, SCORE, SCORE2, ethnicity, cholesterol level.

Relationships and Activities. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant № 19-29-01077 and is part of the

state assignment of the Russian Ministry of Health “Clinical-phenotypic and molecular-genetic features of vascular aging in people of different ethnic groups.”

Bogdanov D.Yu.* ORCID: 0000-0002-8388-5566, Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Shestopalov E. Yu. ORCID: 0000-0002-7990-3602.

*Corresponding author:
mity03@mail.ru

Received: 16/11-2021

Revision Received: 14/12-2021

Accepted: 24/01-2022

For citation: Bogdanov D.Yu., Nevzorova V.A., Shestopalov E. Yu. Comparative assessment of cardiovascular risk in European and Korean ethnic groups in the Russian population using the SCORE and SCORE2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3128. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3128

БСК — болезни системы кровообращения, ЕЭГ — европейская этническая группа, КВР — кардиоваскулярный риск, КЭГ — корейская этническая группа, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE2 — обновленная система SCORE, SCORE2-OP — Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons (оценка коронарного риска у пожилых).

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) приобрели особое значение в силу формирования кластера пациентов, наиболее значимого по неблагоприятным прогнозам и вносящего весомый вклад как в общую смертность, так и в увеличение доли лиц с синдромом хронической сердечной недостаточности и риском возникновения острых сердечно-сосудистых катастроф [1]. В сложившейся ситуации сохранение оптимального демографического потенциала населения Российской Федерации (РФ) зависит от многих факторов, среди которых особое место занимает своевременное выявление когорты лиц высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР) с возможностью его дифференцированной коррекции и снижения заболеваемости и смертности от БСК.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, позволили разработать системы оценки суммарного КВР, определяющие индивидуальный абсолютный и/или относительный риск развития БСК в определенный период времени; наиболее популярными из них являются: Фремингемская шкала (Framingham Heart Study; разработана в США), SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation; предназначена для популяции европейских стран), QRISK (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm; Великобритания), PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study; Германия) и др. [2, 3].

В РФ наиболее часто используемой в реальной клинической практике и рекомендованной большинством клинических руководств является шкала SCORE [2, 4].

Стоит отметить, что шкала SCORE разрабатывалась на основе эпидемиологических данных, полученных до 1986г [5], которые в настоящее время, с учетом стремительно меняющихся факторов окружающей среды, поведенческих привычек и связанных с ними эпигенетических процессов в различных популяциях и этнических группах, могут не отражать в полной мере истинные показатели КВР.

В августе 2021г в рамках Европейского конгресса кардиологов была представлена обновленная система оценки КВР — SCORE2 [6]. В предлагаемую шкалу, с учетом накопленных актуальных данных с момента выхода первой версии, внесены ряд существенных изменений, а именно территория Европы разделена на 4 региона — низкого, среднего, высокого и очень высокого КВР; в качестве критерия оценки липидного обмена обозначено использование уровня холестерина (ХС), не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП). Кроме того, разработана SCORE2-OP (Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons, оценка коронарного риска у пожилых), которая позволяет оценивать 5-летние и 10-летние фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте ≥70 лет [6].

Тем не менее, даже шкалой SCORE2 не предусмотрена дифференцированная оценка КВР у лиц

различных этнических групп, несмотря на предшествующие попытки провести таковую с использованием поправочных коэффициентов в рекомендациях прошлых редакций. Кроме того, следует учесть, что для оценки КВР населения РФ используется шкала SCORE для стран высокого риска, а согласно шкале SCORE2 большинство населения РФ относится к высокому и очень высокому риску. Принимая во внимание ведущее значение возраста в оценке КВР, наибольший успех от проведения профилактических мероприятий следует ожидать у лиц более молодого возраста (до 50 лет), и именно для этой категории особое значение приобретает более точная оценка КВР.

Также стоит отметить, что, несмотря на отсутствие учета этнической принадлежности в оценке КВР в системе SCORE, не найдено более ранних публикаций, где была бы предпринята попытка сравнения риска в российской популяции между различными этническими группами условно-здоровых лиц молодого возраста.

Цель исследования — проведение сравнительной оценки КВР у лиц 40–49 лет европейской и корейской этнической принадлежности, объединенных единой территорией проживания, с использованием шкал оценки SCORE и SCORE2.

Материал и методы

Данные европейской этнической группы (ЕЭГ) взяты по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) ($n=397$) и 50 условно-здоровых лиц корейской этнической группы (КЭГ), постоянно проживающих на территории Приморского края. Выборка КЭГ сформирована случайным образом путем рассылки электронных писем, СМС-приглашений для участия в исследовании в январе-мае 2016г. Контактные данные обследуемых предоставлены ассоциацией корейской диаспоры Приморского края.

Обе этнические группы обследованы согласно дизайну исследования ЭССЕ-РФ [7–9]. После определения показателей липидного обмена было проведено вычисление уровня ХС неЛВП по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{общий ХС} - \text{ХС липопротеинов высокой плотности}$.

По результатам исследования у всех обследованных проведена оценка суммарного КВР по системе SCORE, рекомендованной Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена от 2020г [4], и предлагаемой европейским кардиологическим обществом системе SCORE2 [6]. Для оценки КВР использовались данные возраста, пола, статуса курения, систолического артериального давления (САД), уровня общего ХС для системы SCORE и ХС неЛВП для системы SCORE2.

Критериями не включения в данный анализ являлось наличие следующих установленных заболеваний и состояний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/м², рассчитанная

по формуле СКД-EPI); в исследование не включались лица с повышенным уровнем общего ХС >8 ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности $>4,9$ ммоль/л, или наличием семейной гиперхолестеринемии, а также лица, уже подвергнутые медикаментозной профилактике ССЗ или регулярно принимающие антигипертензивную, гиполипидемическую терапию.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.0 (разработчик — ООО “Статтех”, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро Колмогорова-Смирнова и описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование было одобрено независимыми этическими комитетами трех федеральных центров, в которых проводили лабораторные анализы в рамках исследования ЭССЕ-РФ [7], а также на заседании локального независимого междисциплинарного комитета по этике (протокол № 4 от 26.12.2016г.) ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

По результатам исследования было сформировано две равнозначные выборки, которые статистически значимо не различались по возрасту, половой принадлежности и количеству активных курильщиков ($p > 0,05$). Полная характеристика групп представлена в таблице 1.

Не выявлено различий между группами по среднему уровню САД ($p > 0,05$). При оценке липидного спектра показано, что у лиц ЕЭГ наблюдаются более неблагоприятные показатели липидного профиля в сравнении с этническими корейцами, что установлено в более ранних работах [8]. Анализ КВР как по системе SCORE, так и по SCORE2 установил, что обе группы статистически значимо различались между собой. Однако, как видно из таблицы 2, медиана риска развития фатальных ССЗ по системе SCORE в обеих группах составила 0%, таким образом, обе группы отнесены, в целом, к низкому КВР ($p < 0,001$).

В то же время при использовании системы SCORE2 получены статистически значимые различия в показателях суммарного КВР между обследованными группами (таблица 3). Медиана риска у лиц ЕЭГ составила 5%, что для данной возрастной категории соответствует высокому КВР, а для лиц КЭГ – 8%, что соответствует очень высокому

Таблица 1

Показатели факторов риска ССЗ в ЕЭГ и КЭГ

Показатели	Этнические европейцы (n=397)	Этнические корейцы (n=50)	p
Возраст, лет (Me (Q1-Q3))	44 [42; 47]	46 [42; 47]	0,17
Мужчины, n (%)	153 (39)	26 (53)	0,18
Курящие, n (%)	106 (27)	20 (40)	0,15
САД, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	129 [120; 139]	130 [120; 142]	0,77
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	80 [73; 86]	82 [74; 89]	0,36
Общий ХС, ммоль/л (Me (Q1-Q3))	5,4 [4,7; 6,0]	6,5 [6,2; 7,2]	<0,001
ХС липопротеинов низкой плотности, ммоль/л (Me (Q1-Q3))	3,4 [2,8; 4,0]	4,0 [3,6; 4,4]	0,002
ХС липопротеинов высокой плотности, ммоль/л (Me (Q1-Q3))	1,4 [1,2; 1,7]	1,7 [1,5; 1,9]	0,51
ХС неЛВП, ммоль/л [Me (Q1-Q3)]	3,9 [3,2; 4,6]	5,0 [4,7; 5,7]	<0,001

Примечание: Me — медиана, САД — систолическое артериальное давление, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

Таблица 2

Средний уровень КВР в ЕЭГ и КЭГ, оцененный по системе SCORE

Показатель	Категории	SCORE (%)			p
		Me	Q1-Q3	n	
Этническая принадлежность	ЕЭГ	0	0-0	397	<0,001
	КЭГ	0	0-1	50	

Примечание: ЕЭГ — европейская этническая группа, КЭГ — корейская этническая группа, Me — медиана, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Таблица 3

Средний уровень КВР в ЕЭГ и КЭГ, оцененный по системе SCORE2

Показатель	Категории	SCORE2 (%)			p
		Me	Q1-Q3	n	
Этническая принадлежность	ЕЭГ	5	3-8	397	0,011
	КЭГ	8	4-11	50	

Примечание: ЕЭГ — европейская этническая группа, КЭГ — корейская этническая группа, Me — медиана, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

КВР ($p=0,011$). Таким образом, уже на представленном этапе анализа выявлены различия в определении суммарного КВР между двумя выбранными системами его оценки.

Установлено, что этнические корейцы статистически значимо имеют более высокие значения КВР в сравнении с европейцами как по системе SCORE ($p=0,01$), так и по системе SCORE2 ($p=0,018$). Анализ распределения групп по категориям риска указывает, что система SCORE2 обладает потенциально большей прогностической значимостью по сравнению с традиционно используемой шкалой SCORE, в т.ч. с учетом этнических особенностей липидного обмена.

С клинической точки зрения существенное значение имеет распределение лиц согласно категориям риска для определения группы диспансерного наблюдения и организации профилактических мероприятий. Оценка КВР по системе SCORE позволила отнести 97,5% условно-здоровых лиц европейской этнической принадлежности к категориям низкого и умеренного риска (75,8 и 21,7%, соответ-

ственно), что является определяющим в принятии врачебного решения для организации соответствующих профилактических мероприятий. У лиц КЭГ низкий риск по данным системы SCORE имели 52%, что значимо меньше, чем в ЕЭГ, а умеренный риск выявлен в 44% случаев; однако в целом удельный вес лиц, относящихся к категориям низкого и умеренного риска в данной этнической группе, являлся преобладающим и составил, соответственно, 96%, что сравнимо с европейской популяцией (рисунок 1). Высокий и очень высокий риск, при его оценке с помощью данной системы, определялся лишь у 2,5 и 4% среди европейцев и корейцев, соответственно.

Иной результат был получен при расчете риска по системе SCORE2 (рисунок 2). Удельный вес лиц, относящихся к категории низкого/умеренного риска среди европейцев составил 10,3%, а среди этнических корейцев — 8%, а к категории высокого и очень высокого риска были отнесены, соответственно, 63,7 и 25,9% условно-здоровых лиц ЕЭГ и 40 и 52% представителей КЭГ. Таким образом,

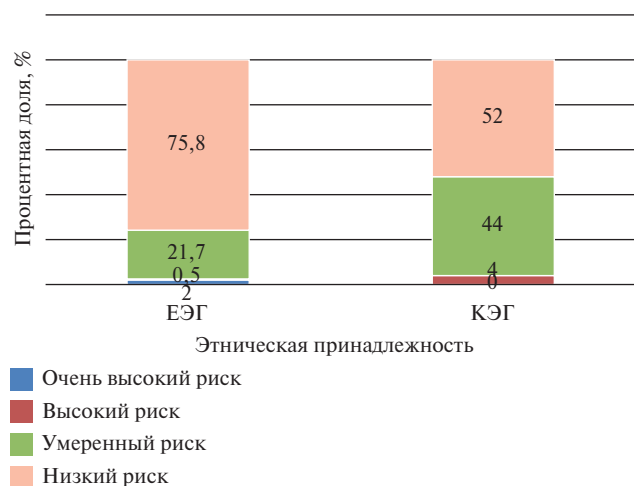


Рис. 1 Распределение по категориям риска согласно системе SCORE.

Примечание: распределение обследуемых лиц по категориям риска между группами статистически значимо ($p=0,01$). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

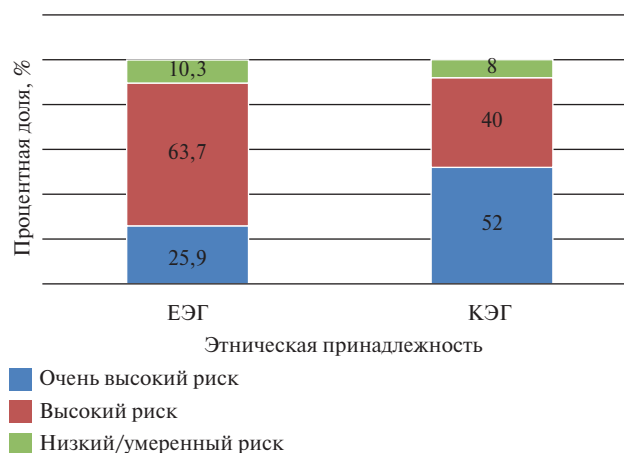


Рис. 2 Распределение по категориям риска согласно системе SCORE2.

Примечание: распределение обследуемых лиц по категориям риска между группами статистически значимо ($p=0,018$). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

установлено, что согласно вновь предлагаемой системе, более половины корейцев в возрасте 40-49 лет уже имеют очень высокий КВР, что клинически значимо отличает данную группу от европейской популяции.

Обсуждение

Европейское общество кардиологов приняло решение об усовершенствовании системы оценки суммарного КВР с целью более персонализированного подхода к первичной профилактике ССЗ. В частности, при разработке системы SCORE2 использованы современные эпидемиологические данные, позволившие разделить страны на 4 региона в зависимости от общепопуляционного риска ССЗ, где РФ отнесена к странам очень высокого риска [5, 6]. Имеются данные, демонстрирующие изменчивость показателей липидного обмена с течением времени, вероятно, вследствие эпигенетических процессов в результате меняющихся поведенческих и иных факторов окружающей среды [9], что обосновывает целесообразность пересмотра использованной ранее системы SCORE.

Особое значение правильное определение КВР с целью своевременной адекватной профилактики ССЗ приобрело в условиях продолжающейся пандемии COVID-19; связано это с тем, что факторы риска ССЗ, в частности дислипидемия, связаны с активацией системной воспалительной реакции, что усугубляет прогноз в этой группе пациентов, а системное воспаление может привести к повреждению ранее существующих атеросклеротических бляшек, что обуславливает высокий процент осложнений именно за счет ишемических событий [1, 10]. Также обсуждается благоприятный профиль действия статинов у пациентов, инфицированных

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), за счет снижения ишемических осложнений, которые являются препаратами первой линии для коррекции дислипидемии [11].

Оценка не только фатальных сердечно-сосудистых событий, но и относительного риска продемонстрировала более высокую распространенность высокого и очень высокого КВР даже среди лиц 40-49 лет, что ранее было недооценено, а вследствие этого не было предпринято соответствующих профилактических мер.

По мнению авторов настоящего исследования, более неблагоприятный профиль КВР, рассчитанный по системе SCORE2, получен за счет использования более информативного показателя липидного обмена — ХС неЛВП, отражающего общую концентрацию в плазме крови аполипопротеин В-содержащих проатерогенных частиц [4, 12]. Данные литературы демонстрируют, что использование такого показателя как ХС неЛВП имеет преимущества над традиционными показателями (уровни общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности) [13, 14], особенно его применение целесообразно при анализе липидного профиля у лиц с наличием других факторов КВР, в частности при ожирении и метаболическом синдроме [4, 5].

Одним из недостатков систем оценки КВР является отсутствие учета этнической принадлежности [2], а попытки введения поправочных коэффициентов в зависимости от этнической и расовой принадлежности являются недостаточно обоснованными и редко используемыми в клинической практике. В более ранней работе (2020г) [8] были продемонстрированы различия липидного обмена у лиц европейской и корейской этнической принадлежности, что, очевидно, вносит вклад в ухуд-

шение сосудистого риска у данной категории населения, но, как показал анализ, практически не находят отражения при оценке риска по системе SCORE. Следует отметить, что проблемы липидного обмена в различных этнических популяциях демонстрировались и в зарубежных исследованиях [15, 16]. В работах показана неоднородность в показателях липопротеиновых частиц, что ставит под сомнения универсальность такого показателя как общий ХС. При этом ХС неЛВП является более перспективным для оценки КВР как показатель, отражающий все проатерогенные частицы, не меняющийся под действием дополнительных факторов (метаболический синдром, сахарный диабет и т.д.).

В настоящем анализе оценка КВР осуществлялась в двух различных этнических группах, где продемонстрировано, что, несмотря на более атерогенные показатели липидного профиля, этнические корейцы с клинической точки зрения не отличаются по распределению риска от европейской популяции при оценке риска по шкале SCORE. Однако оценка риска по системе SCORE2 позволяет осуществить более персонифицированный подход и отнести лиц корейской этнической группы к категории очень высокого КВР более чем в половине случаев, в отличие от европейской популяции, где данная категория риска установлена у 30%. Следует

отметить, что для дальнейшей оценки точности системы SCORE2 в изучаемых этнических группах требуются проспективные наблюдения.

Заключение

Несмотря на небольшую выборку этнических корейцев, исследование продемонстрировало, что вновь предлагаемая система оценки суммарного КВР SCORE2 потенциально имеет более дифференцированный подход в определении индивидуального риска, что может быть использовано в реальной клинической практике для инициации первичных профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости БСК за счет достижения целевых значений значимых факторов риска, в т.ч. у лиц молодого возраста, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19. Использование показателя ХС неЛВП в данной системе делает ее более персонифицированной для использования в различных этнических популяциях, снижая ошибку в оценке КВР.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01077 и является частью государственного задания Министерства здравоохранения РФ “Клинико-фенотипические и молекулярно-генетические особенности старения сосудов у людей различных этнических групп”.

Литература/References

1. Andrea B, Alberto A, Vincenzo C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;(10):1017-25. doi:10.1177/2047487320924501.
2. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
3. Belov YuS, Tkachenko AV. Intellectual systems in predicting cardiovascular diseases. Software products, systems and algorithms. 2019;(2):12-6. (In Russ.) Белов Ю. С., Ткаченко А. В. Интеллектуальные системы в Прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний. Программные продукты, системы и алгоритмы. 2019;(2):12-6. doi:10.15827/2311-6749.19.2.3.
4. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias.* 2020;11(1):38. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;11(1):38. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
6. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
7. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of noninfectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
8. 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.
9. Shalnova SA, Vilkov VG, Metelskaya VA, et al. Thirty-Year Changes in Average Blood Lipids Levels in Populations of the Russian Federation and the USA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):4-11. (In Russ.) Шальнова С. А.,

- Вилков В. Г., Метельская В. А. и др. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):4-11. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11.
10. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1463-5. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.054.
 11. Cao X, Yin R, Albrecht H, et al. Cholesterol: A new game player accelerating vasculopathy caused by SARS-CoV-2? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(1):197-202. doi:10.1152/ajpendo.00255.2020.
 12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 13. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology.* 2019;51(2):148-54. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.006.
 14. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2220-8. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307601.
 15. Gazzola K, Reeskamp L, van den Born BJ. Ethnicity, lipids and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(3):225-30. doi:10.1097/MOL.0000000000000412.
 16. Gazzola K, Snijder MB, Hovingh GK, et al. Ethnic differences in plasma lipid levels in a large multiethnic cohort: The HELIUS study. *J ClinLipidol.* 2018;12(5):1217-24.e1. doi:10.1016/j.jacl.2018.06.015.

Взаимосвязь нарушений жирового обмена с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности

Полупанов А. Г.¹, Маматов А. У.², Концевая А. В.³, Дуйшеналиева М. Т.¹,
Халматов А. Н.², Бебезов И. Х.⁴, Ахунбаев С. М.⁴, Сабиров И. С.², Джумагулова А. С.⁵

¹Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Мирзахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек, Кыргызская Республика; ²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б. Н. Ельцина. Бишкек, Кыргызская Республика; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия; ⁴Международная Высшая школа медицины. Бишкек, Кыргызская Республика; ⁵Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель. Изучение взаимосвязи нарушений жирового обмена: избыточной массы тела (МТ), генерализованного и абдоминального ожирения (АО), с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности.

Материал и методы. Данное исследование было выполнено в рамках международного проспективного эпидемиологического исследования «Интерэпид». Общий период наблюдения в рамках исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты; отклик — 82,1%. В качестве конечной точки в анализ включены случаи фатальных и нефатальных СССР. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера).

Результаты. Всего за период наблюдения был зарегистрирован 181 (16,44%) случай фатальных и нефатальных СССР. У лиц с нормальной МТ частота развития сердечно-сосудистых осложнений составляла 10%. У лиц с избыточной МТ величина этого показателя возростала и достигала 17,99% ($p < 0,001$), а у лиц с ожирением — 24,5% ($p < 0,0001$). Возрастание частоты событий по мере увеличения индекса МТ регистрировалось во всех анализируемых подгруппах (мужчины, женщины, русские, кыргызы). Построение регрессионной модели Кокса с проведением логистического ре-

грессионного анализа позволило подтвердить независимую роль генерализованного и АО в развитии фатальных и нефатальных кардиальных и церебральных катастроф в обеих этнических группах у женщин, но не у мужчин.

Заключение. Повышение индекса МТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и наличие АО являются независимыми факторами риска развития фатальных и нефатальных СССР в анализируемой когорте жителей Чуйского региона у женщин (но не у мужчин) обеих этнических групп.

Ключевые слова: ожирение, факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, выживаемость, гендерные и этнические различия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/10-2021

Рецензия получена 26/10-2021

Принята к публикации 25/11-2021



Для цитирования: Полупанов А. Г., Маматов А. У., Концевая А. В., Дуйшеналиева М. Т., Халматов А. Н., Бебезов И. Х., Ахунбаев С. М., Сабиров И. С., Джумагулова А. С. Взаимосвязь нарушений жирового обмена с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3082. doi:10.15829/1728-8800-2022-3082

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dmyskal@gmail.com

Тел.: +996 770-530-077

[Полупанов А. Г. — д.м.н., профессор, г.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-4621-3939, Маматов А. У. — аспирант кафедры терапии № 2 Медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-1858-940X, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Дуйшеналиева М. Т.* — н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-0813-4719, Халматов А. Н. — к.м.н., преподаватель кафедры терапии № 2 Медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-6727-7352, Бебезов И. Х. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиохирургии и инвазивных методов исследования и лечения, ORCID: 0000-0001-6191-3397, Ахунбаев С. М. — к.м.н., ректор, ORCID: 0000-0001-7762-8187, Сабиров И. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2 Медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор кафедры кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-7533-211X].

Relationship of lipid metabolism disorders with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic of varying sex and ethnicity

Polupanov A. G.¹, Mamatov A. U.², Kontsevaya A. V.³, Duishenalieva M. T.¹, Khalmatov A. N.², Bebezov I. Kh.⁴, Akhunbaev S. M.⁴, Sabirov I. S.², Dzhumagulova A. S.⁵

¹M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy. Bishkek, Kyrgyz Republic; ²B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University. Bishkek, Kyrgyz Republic; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ⁴International Higher School of Medicine. Bishkek, Kyrgyz Republic; ⁵I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyz Republic

Aim. To study the relationship of lipid metabolism disorders (overweight, general and abdominal obesity (AO)) with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events (CVEs) among residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic of varying sex and ethnicity.

Material and methods. This study was performed as part of the international prospective epidemiological project "Interepid". The total follow-up period was 7 years. Vital status at the end of the follow-up period was monitored in 1096 respondents from 1341 initial cohorts. Response rate was 82,1%. As an endpoint, the analysis included cases of fatal and non-fatal CVEs. The prevalence of events was assessed by survival analysis methods (Cox proportional hazard regression model, parametric survival models, Kaplan-Meier estimator).

Results. In total, 181 (16,44%) cases of fatal and non-fatal CVEs were recorded during the follow-up period. In individuals with normal body weight, the incidence of CVEs was 10%. In overweight persons, it increased and reached 17,99% ($p < 0,001$), while in those with obesity — 24,5% ($p < 0,0001$). An increase in CVE rate with an increase in body mass index was recorded in all analyzed subgroups (men, women, Russians, Kyrgyz). Cox regression model with a logistic regression analysis made it possible to confirm the independent role of general and AO in the development of fatal and non-fatal cardiac and cerebral accidents in both ethnic groups in women, but not in men.

Conclusion. An increase in body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$ and the presence of AO are independent risk factors for fatal and non-fatal CVEs in the analyzed cohort of residents of the Chui region in women (but not men) of both ethnic groups.

Keywords: obesity, risk factors, cardiovascular events, survival, sex and ethnic differences.

Relationships and Activities: none.

Polupanov A. G. ORCID: 0000-0002-4621-3939, Mamatov A. U. ORCID: 0000-0003-1858-940X, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Duishenalieva M. T. * ORCID: 0000-0003-0813-4719, Khalmatov A. N. ORCID: 0000-0001-6727-7352, Bebezov I. Kh. ORCID: 0000-0001-6191-3397, Akhunbaev S. M. ORCID: 0000-0001-7762-8187, Sabirov I. S. ORCID: 0000-0002-8387-5800, Dzhumagulova A. S. ORCID: 0000-0002-7533-211X.

*Corresponding author: dmyskal@gmail.com

Received: 07/10-2021

Revision Received: 26/10-2021

Accepted: 25/11-2021

For citation: Polupanov A. G., Mamatov A. U., Kontsevaya A. V., Duishenalieva M. T., Khalmatov A. N., Bebezov I. Kh., Akhunbaev S. M., Sabirov I. S., Dzhumagulova A. S. Relationship of lipid metabolism disorders with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic of varying sex and ethnicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3082. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3082

АО — абдоминальное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, RR — относительный риск (relative risk), ОТ — окружность талии, ХС — холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, HADS — The Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Ключевые моменты

- Выявлен выраженный половой диморфизм по влиянию ожирения на риск развития сердечно-сосудистых катастроф среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики.
- Риск развития осложнений в большей степени повышался у женщин, чем у мужчин.
- Показано влияние генерализованного ожирения на увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин обеих этнических групп, а абдоминального типа ожирения — у женщин кыргызской этнической группы.

Key messages

- A pronounced sexual dimorphism was revealed in the effect of obesity on the risk of cardiovascular events among residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic.
- The risk of complications was higher in women than in men.
- The contribution of general obesity to an increase in the risk of cardiovascular events in women of both ethnic groups has been shown, and abdominal obesity — in women of the Kyrgyz ethnic group.

Введение

За последние десятилетия отмечается резкое увеличение распространенности избыточной массы тела (МТ) и ожирения, как среди подростков, так и взрослых. За период с 1980 по 2015гг частота ожирения в мире почти удвоилась, а сред-

ний индекс МТ (ИМТ) увеличивался на $0,4 \text{ кг/м}^2$ за десятилетие у мужчин и на $0,5 \text{ кг/м}^2$ у женщин [1]. Souza SA, et al. (2018) [2] отмечают, что в половине стран мира распространенность ожирения среди взрослых превышает 20%. Быстро возрастает доля лиц с крайней степенью ожирения [3].

По оценкам Kelly T, et al. (2008) [4], если текущие тенденции сохранятся, 57,8% населения мира будет иметь избыточный вес или ожирение к 2030г. Исследования в США показали, что безудержный рост ожирения вполне может привести к будущему снижению ожидаемой продолжительности жизни [5]. В 2015г 4,0 млн случаев смертей во всем мире было обусловлено высоким ИМТ, что составляло 7,1% смертей от всех причин [6]. В 2019г высокий ИМТ вошел в тройку лидирующих факторов риска (ФР) потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY, Disability-adjusted life years) [7].

В Кыргызской Республике отмечаются сходные тенденции. По нашим данным [8, 9] за последние три десятилетия частота нарушений жирового обмена среди жителей страны возросла на 30-40%, при этом распространенность избыточной МТ достигла 56,7%, а ожирения — 25,7%, значительно превысив аналогичные показатели для ряда азиатских стран [10].

Данные литературы свидетельствуют о том, что высокий ИМТ, а также наличие абдоминального ожирения (АО) связаны с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и некоторых видов рака [11, 12]. Имеющиеся результаты метаанализов крупномасштабных эпидемиологических исследований, включающих от 900 тыс. до нескольких млн участников, свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между ИМТ и смертностью респондентов, причем наименьший уровень смертности регистрируется в диапазоне ИМТ от 22,5 до 25 кг/м² [12]. В то же время появляются данные о модифицирующем влиянии ряда факторов [13, 14] на ассоциацию ИМТ со смертностью и развитием кардиальных и церебральных осложнений, в т.ч. пола и этнической принадлежности.

Цель исследования — изучение взаимосвязи нарушений жирового обмена (избыточной МТ, генерализованного и АО) с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности.

Материал и методы

Настоящее исследование было выполнено в рамках международного проекта “Интерэпид”. Это проспектив-

ное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний и их ФР среди жителей малых городов и сельской местности нескольких стран, выполняемое по единому протоколу, описанному ранее [15]. Исследование включало 2 этапа. Первый этап — одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности основных хронических заболеваний и ФР их развития среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики. Второй этап — проспективный для оценки прогностической значимости различных видов ожирения, а также изучение его гендерных и этнических различий.

Формирование выборки (одномоментное исследование). На основании избирательных списков жителей г. Кант и пгт. Орловка случайным методом была сформирована когорта, состоящая из 1672 человек, которая являлась репрезентативной по половозрастному составу населения и включала не <10% жителей, проживающих в указанных населенных пунктах в возрасте 18-65 лет. Выборка формировалась методом случайных чисел специалистами по клинической эпидемиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России (Москва, Россия). Из 1672 человек, включенных в когорту, были обследованы 1341 человек, что составило 80,2% от общей численности выборки; это считается достаточным для получения достоверных данных при проведении подобного рода исследований. У всех больных было получено согласие на проведение исследования.

Половозрастная структура обследованного населения представлена в таблице 1.

Большинство обследованных лиц были кыргызами — 744 (55,9%) человека, русских — 463 (34,8%) человека. На долю остальных национальностей (казахи, немцы, корейцы, дунгане, татары, узбеки, уйгуры, украинцы, грузины, армяне, азербайджанцы, белорусы) приходилось 9,3%.

Большинство обследованных лиц были женаты/замужем (68,3%), неженатых — 16,1%, разведенных — 7,6%, вдовствующих — 8,0%. Высшее образование имели 494 (37,1%) человека, остальные 836 (62,9%) обследованных — среднее или начальное образование. Работающих среди обследованных лиц было 780 (58,6%) человек, никогда не работали 148 (11,1%) человек, временно безработными являлись 246 (18,5%) человек, пенсионеры составляли 134 (10,1%) человека и не работали по инвалидности 22 (1,7%) пациента. Всего на инвалидности находились 29 обследованных. Из них 1-ю группу имели 2 (0,15%) пациента, вторую — 24 (1,8%) пациента и 3-ю группу — 3 (0,23%) больных.

Таблица 1

Половозрастная структура обследованного населения

Возраст	Всего (n=1341)	Мужчины (n=575)	Женщины (n=766)
<30 лет	330 (24,6%)	156 (27,1%)	174 (22,7%)
30-39 лет	311 (23,2%)	138 (24%)	173 (22,6%)
40-49 лет	308 (22,9%)	114 (19,8%)	194 (25,3%)
50-59 лет	232 (17,3%)	99 (17,2%)	133 (17,4%)
>60 лет	160 (12%)	68 (11,9%)	92 (12%)

Все обследованные с помощью интервьюера (врач Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан) заполняли специальную анкету “Карта профилактического обследования”, разработанную ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. “Карта профилактического обследования” состояла из 9 блоков информации и включала паспортную часть, вопросы по семейному и личному анамнезу, наличию ФР, включая структуру питания, данные по обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности, объективные данные, а также вопросники: Роуза, на наличие симптомов сердечной недостаточности, вопросник на уровень стресса (Reeder L, 1973), вопросник по качеству жизни, а также госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Помимо заполнения анкеты были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и окружности талии (ОТ), измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), снятие электрокардиограммы, а также определение ряда биохимических показателей: уровня сахара, креатинина крови и анализ липидного спектра — уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности и триглицеридов.

Частота артериальной гипертензии в анализируемой выборке составила 44,0%, в т.ч. у 46,7% женщин и 33,2% мужчин, гиперхолестеринемии — 48,1%, в т.ч. у 50,2% женщин и 43,5% мужчин, табакокурение — 20,5%, в т.ч. у 41,1% мужчин и 2,9% женщин, сахарного диабета — 3,76%, в т.ч. у 3,7% мужчин и 3,8% женщин, гиподинамии — 15,9%, в т.ч. у 10,8% мужчин и у 21,7% женщин.

Проспективный этап исследования проводился по специальному протоколу, который включал контакт с участником исследования, определение жизненного статуса, возникновения конечных точек; верификация случая смерти (медицинское свидетельство о смерти, гражданское свидетельство о смерти и опрос родственников); верификация выбывших из исследования (отправка запроса о жизненном статусе пациента в паспортный отдел по месту жительства или в ЗАГС); верификация нефатальных конечных точек — амбулаторная карта, выписка из истории болезни, опрос участника исследования, опрос родственника.

В качестве конечной точки в анализ включены случаи фатальных и нефатальных ССС — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт/транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, реваскуляризация любого сосудистого бассейна (аортокоронарное шунтирование, транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей).

Общий период наблюдения в рамках настоящего исследования составил 7 лет. Жизненный статус по истечении срока наблюдения был отслежен у 1096 респондентов из 1341 первоначальной когорты (отклик 82,1%). При распределении по полу жизненный статус был установлен у 82,0% женщин (n=628) и 81,4% мужчин (n=468). При распределении по национальности — у 79,1% коренных жителей (n=602) и 84,7% (n=393) респондентов русской национальности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 8.0 и SPSS 23.0 с использованием пакета стандартных статистических программ. Различия в распространенности нарушений жирового обмена в различных группах оценивали по Z-критерию. Оценка частоты событий проводилась методами анализа выживаемости (регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера). Различия в группах оценивались по суммарной вероятности достижения конечных точек при помощи логарифмического рангового критерия. Для построения кривых выживаемости и определения прогностически значимых показателей применялась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Уточнение выраженности влияния каждого из независимых факторов на риск развития фатальных и нефатальных событий проводили методом логистической регрессии с вычислением относительного риска (RR — relative risk) и 95% доверительного интервала (ДИ). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность нарушений жирового обмена среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики на этапе формирования выборки

Согласно данным, в обследованной выборке регистрировалась высокая частота нарушений жирового обмена. Избыточную МТ (ИМТ=25,0–29,9 кг/м²) имели 409 (30,8%) респондентов и еще 342 (25,7%) обследованных страдали ожирением. Таким образом, нарушения жирового обмена были выявлены у 56,5% респондентов.

Привлекает внимание тот факт, что частота ожирения у женщин в >2 раза превышает значения аналогичного показателя у мужчин — 33,2 vs 15,7%, соответственно ($p < 0,001$). Распространенность АО оказалась еще выше и, в среднем по группе, составила 52,3%, при этом его частота также оказалась существенно выше у женщин по сравнению с мужчинами — 68,2 vs 31,0%, соответственно ($p < 0,001$). При анализе этнических различий в распространенности различных видов ожирения оказалось, что кыргызы в целом существенно реже страдали ожирением, чем русские респонденты — 23,9 vs 30,6% соответственно ($p < 0,01$). Сходная ситуация отмечалась и в отношении АО, частота которого среди кыргызов составляла 48,5%, что было значительно ниже в сравнении с аналогичным показателем в русской этнической группе — 58,7% ($p < 0,001$).

Проспективный этап наблюдения. Всего за 7-летний период наблюдения был зарегистрирован 181 (16,44%) случай фатальных и нефатальных ССС. В целом кумулятивное снижение доли

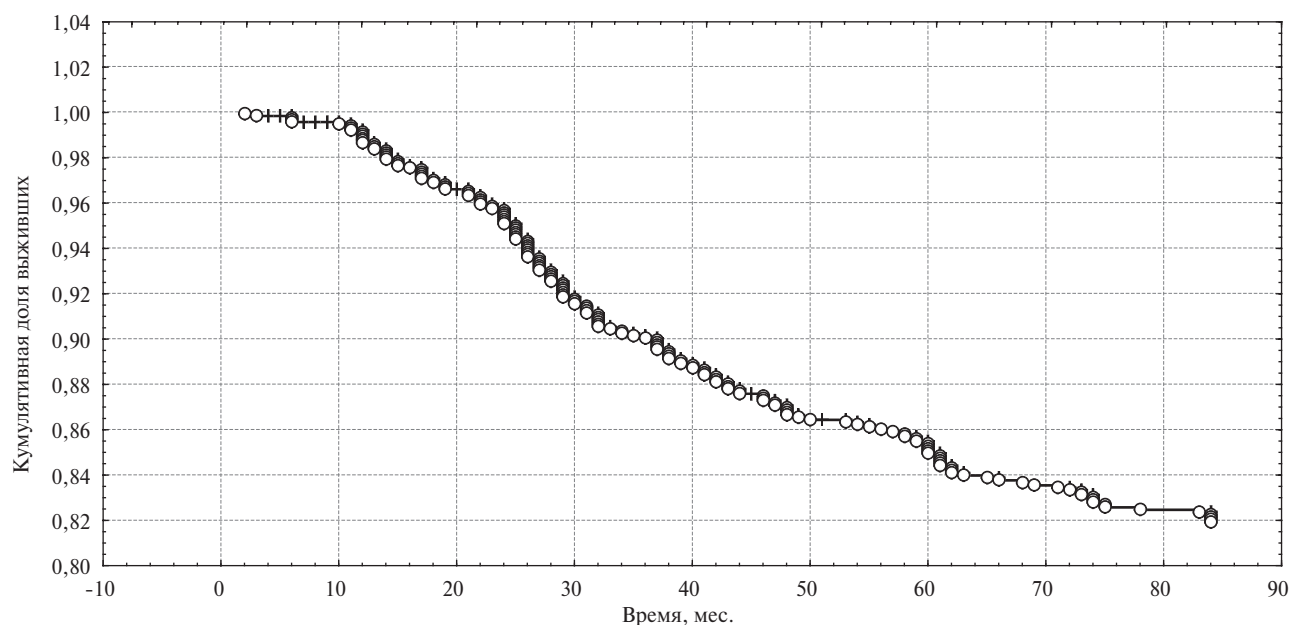


Рис. 1 Частота развития фатальных и нефатальных ССС в изучаемой когорте жителей Чуйского региона Кыргызской Республики за 7 лет (2012-2019гг) (16,44%).

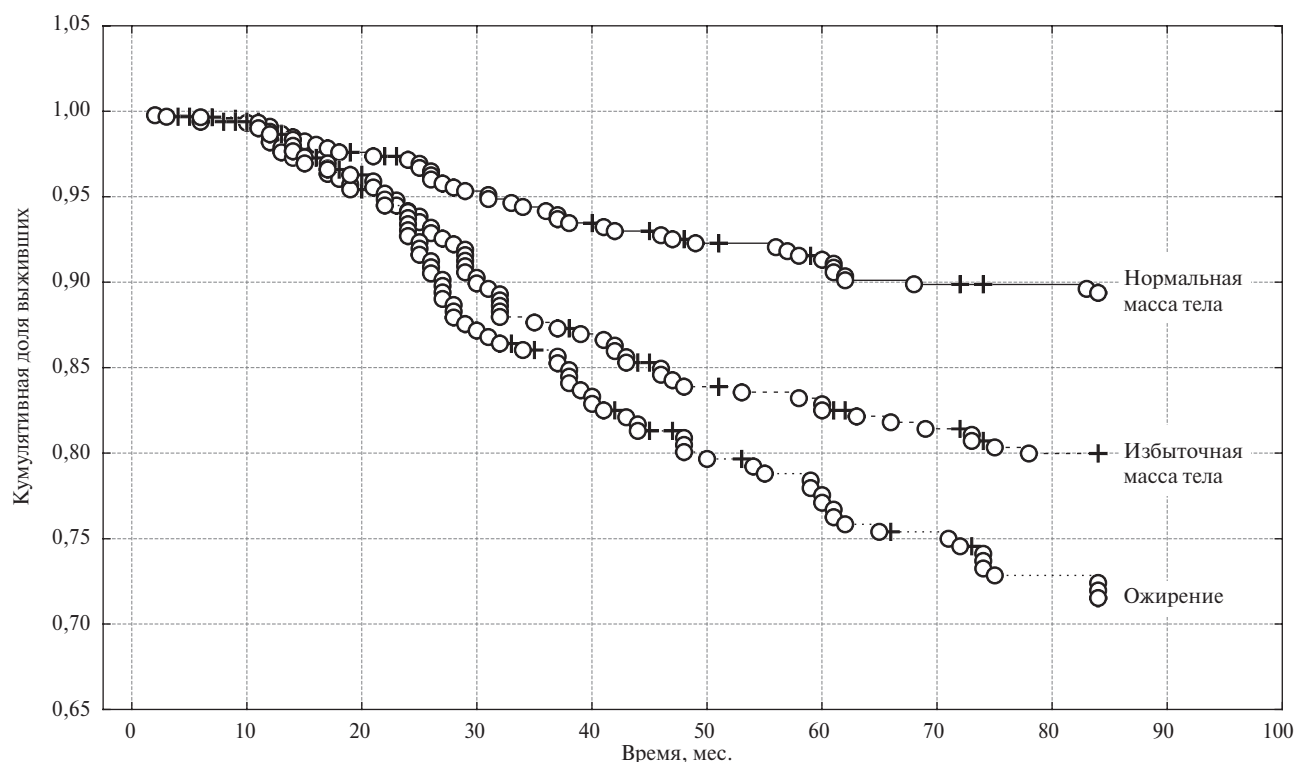


Рис. 2 Частота развития фатальных и нефатальных ССС в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения в зависимости от ИМТ ($\chi^2=32,5$; $p<0,0001$).

респондентов без развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) составило 83,56%. Данные по нарастанию числа ССО за время наблюдения проиллюстрированы путем построения кривой Каплана-Мейера (рисунок 1).

Не было выявлено значимых различий по частоте ССС между мужчинами и женщинами —

17,76 и 15,45%, соответственно ($p=0,385$), а также кыргызскими и русскими респондентами — 14,12 и 18,83%, соответственно ($p=0,068$).

При анализе влияния генерализованного ожирения на риск развития фатальных и нефатальных ССС в исследуемой когорте жителей Чуйского региона в течение 7-летнего проспективного наблюде-

Таблица 2

Число случаев развития фатальных и нефатальных ССС и их относительная частота (%) в изучаемой когорте жителей Чуйской области в зависимости от величины ИМТ

Группы	Нормальная МТ (1)	Избыточная МТ (2)	Ожирение (3)	p
Русские				
Мужчины (n=148)	13 (18,8%)	6 (14,6%)	14 (36,8%)	$p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,013$
Женщины (n=245)	5 (6,25%)	16 (22,5%)	20 (21,2%)	$p_{1-2}=0,0023$ $p_{1-3}=0,0028$
Кыргызы				
Мужчины (n=271)	14 (10,1%)	18 (19,6%)	10 (25,0%)	$p_{1-2}=0,021$ $p_{1-3}<0,01$
Женщины (n=331)	8 (6,5%)	13 (13,1%)	22 (20,4%)	$p_{1-2}=0,047$ $p_{1-3}<0,001$

Примечание: p — значимость различий.

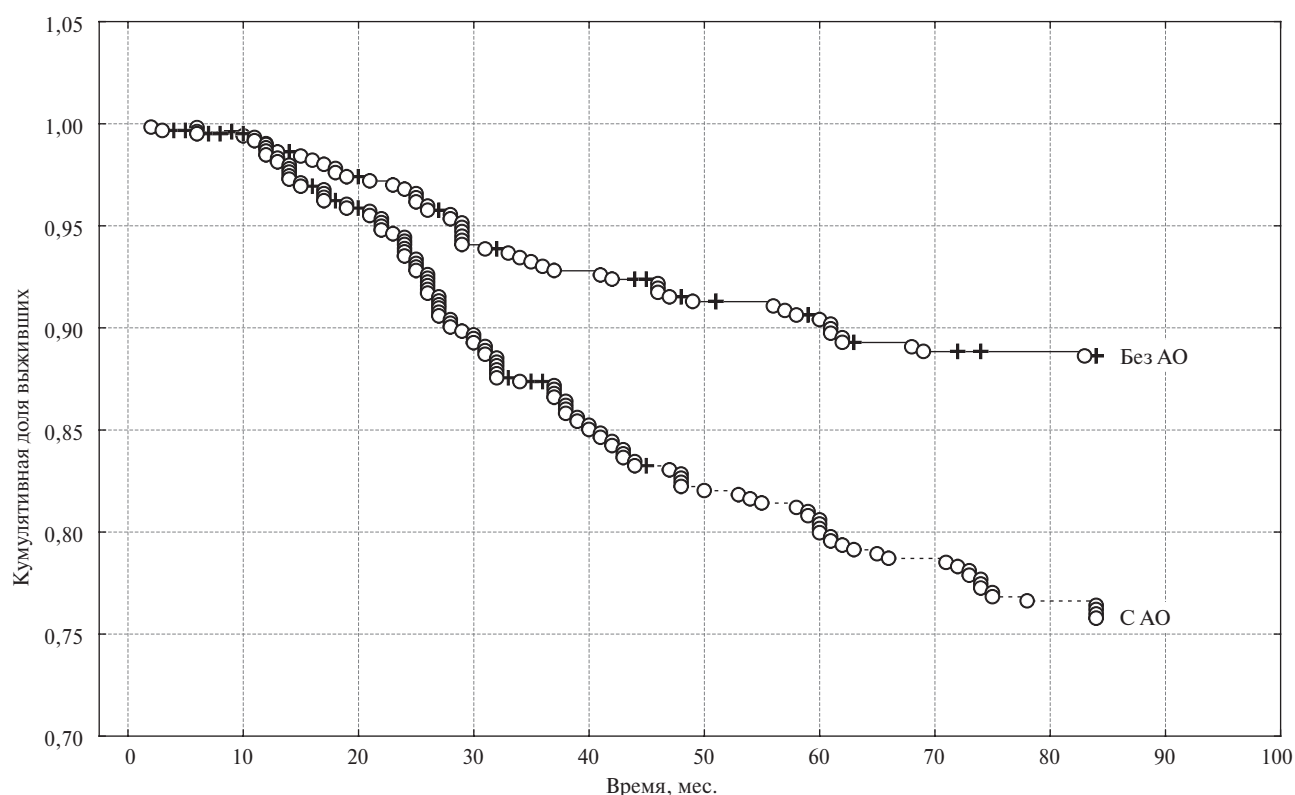


Рис. 3 Частота развития фатальных и нефатальных ССС в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения (АО) ($\chi^2=6,42$; $p<0,0001$).

ния были получены следующие данные. У лиц с нормальной МТ частота развития ССО составила 10%. У лиц с избыточной МТ величина этого показателя возрастала и достигла 17,99% ($p<0,001$), а у лиц с ожирением — 24,5% ($p<0,0001$) (рисунок 2).

Возрастание частоты развития кардиальных и церебральных осложнений при наличии ожирения регистрировалось во всех анализируемых группах. У мужчин частота ССО при наличии генерализованного ожирения составляла 31,33 vs 12,77% при наличии нормальной МТ ($p<0,001$), у женщин — 21,92 vs 7,11% при наличии нормальной

МТ ($p<0,0001$), у кыргызов — 21,6 vs 8,37% при наличии нормальной МТ ($p<0,001$), у русских — 25,8 vs 12,1% при наличии нормальной МТ ($p=0,006$). Респонденты с избыточной МТ по частоте развития ССО занимали промежуточное положение, причем в общей когорте, а также в некоторых анализируемых подгруппах (женщины обеих национальностей, кыргызы-мужчины) различия в частоте ССС между лицами с нормальной и избыточной МТ достигали уровня статистической значимости. Значимых различий в частоте ССО среди мужчин-русских выявлено не было (таблица 2).

Таблица 3

Этно-гендерные особенности во взаимосвязи величин ИМТ и ОТ с развитием фатальных и нефатальных ССС в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения (логистическая регрессия)

Группа и подгруппы	ИМТ			ОТ		
	RR	95% ДИ	p	RR	95% ДИ	p
Русские						
Общая группа	1,053	1,004-1,106	0,035	1,015	0,993-1,038	0,175
Мужчины	1,025	0,93-1,129	0,62	0,99	0,956-1,-29	0,72
Женщины	1,068	1,007-1,133	0,028	1,027	1,001-1,057	0,049
Кыргызы						
Общая группа	1,043	1,005-1,083	0,026	1,026	1,005-1,047	0,013
Мужчины	1,024	0,96-1,087	0,42	1,019	0,988-1,051	0,23
Женщины	1,062	1,001-1,127	0,046	1,036	1,007-1,065	0,014

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, RR — relative risk.

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с развитием фатальных и нефатальных ССС в общей когорте жителей Чуйской области за 7 лет наблюдения с расчетом RR (логистическая регрессия)

ФР	RR	95% ДИ	p
Возраст	1,128	1,103-1,153	<0,0001
Курение	1,019	0,996-1,043	0,109
САД	1,020	1,008-1,031	0,001
ДАД	1,003	0,981-1,026	0,79
ЧСС	0,998	0,98-1,016	0,82
ИМТ	1,044	1,016-1,073	0,002
ОТ	1,019	1,005-1,032	0,006
Общий холестерин	1,136	0,971-1,329	0,111
Глюкоза	1,088	0,992-1,194	0,075
Креатинин	1,011	1,00-1,022	0,041
Тревога	0,976	0,928-1,026	0,334
Депрессия	1,083	1,023-1,146	0,006

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, p — значимость ФР в модели.

Продemonстрировано значимое влияние АО на частоту развития ССО в анализируемой когорте. У респондентов с АО суммарная частота ССС достигала 21,31% и была значимо выше, чем у лиц без АО — 10,69% ($p<0,0001$) (рисунок 3).

Анализ частоты развития кардиальных и церебральных осложнений в анализируемых подгруппах также продемонстрировал их значимое преобладание у лиц с АО. У мужчин с АО частота ССС составляла 25,49 vs 10,69% без АО ($p=0,0072$), у женщин — 19,86 vs 4,86% без АО ($p<0,0001$), у кыргызских респондентов — 19,14 vs 9,03% без АО ($p=0,003$) и у русских респондентов — 22,27 vs 13,55% без АО ($p=0,021$).

Для детального анализа ассоциации различных видов ожирения с развитием фатальных и нефатальных ССС и расчета RR вклада ожирения в развитие осложнений в анализируемых подгруппах (мужчины, женщины, русские, кыргызы) была построена регрессионная модель Кокса с последу-

ющим логистическим регрессионным анализом, в которую в качестве зависимого признака включили развитие фатального и нефатального ССО. В качестве зависимой переменной вводили значения ИМТ и ОТ. При этом делали поправку на возраст, пол, национальность и основные ФР развития ССЗ: курение, уровни систолического АД и диастолического АД, ЧСС, уровни глюкозы, общего ХС и креатинина крови, а также выраженность тревожных и депрессивных нарушений по шкале HADS.

Результаты анализа представлены в таблице 3. В настоящем исследовании отмечается выраженный гендерный диморфизм во взаимосвязи показателей ИМТ и ОТ с развитием ССО в изучаемой популяции. Ассоциация ИМТ и ОТ с развитием сердечно-сосудистых катастроф выявлялась только у женщин, но не у мужчин. В частности, риск развития ССО у женщин в общей когорте респондентов возрастал на 6,1% при увеличении ИМТ на 1 кг/

м² (RR — 1,061, 95% ДИ: 1,023-1,102, p=0,002) и на 2,6% при увеличении ОТ на 1 см (RR — 1,026, 95% ДИ: 1,008-1,044, p=0,002). В то же время у мужчин подобной закономерности не прослеживалось. Величина RR ССО у мужчин для ИМТ составляла 1,025 (95% ДИ: 0,98-1,073, p=0,28), а для показателя ОТ — 1,008 (95% ДИ: 0,986-1,029, p=0,48).

Данные по влиянию ИМТ и ОТ на риск развития ССО в различных этно-гендерных группах представлены в таблице 3. Из неё следует, что влияние ИМТ у женщин на кардио- и цереброваскулярную заболеваемость и смертность была сопоставима у русских и кыргызов — увеличение на 6,8 и 6,2% на каждый 1 кг/м², а влияние АО было более выражено среди кыргызских респонденток — 3,6 vs 2,7% у русских на каждый 1 см величины ОТ. У мужчин, как русских, так и кыргызов анализируемые показатели не оказали статистически значимого влияния на риск ССО в процессе 7-летнего наблюдения.

В то же время не было выявлено влияния собственно этнической принадлежности на ассоциацию различных видов ожирения с развитием ССС (RR — 1,31; 95% ДИ: 0,74-2,30, p=0,54).

В заключение отметим, что в анализируемой популяции, помимо величин ИМТ и ОТ, независимо ассоциировались с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью следующие показатели: возраст (RR — 1,128; 95% ДИ: 1,103-1,153), уровень систолического АД (RR — 1,020; 95% ДИ: 1,008-1,031), уровень креатинина в крови (RR — 1,011; 95% ДИ: 1,00-1,022) и наличие симптомов депрессии по шкале HADS (RR — 1,083; 95% ДИ: 1,023-1,146) (таблица 4).

Обсуждение

Литературные данные свидетельствуют о том, что высокий ИМТ связан с повышенной смертностью от ССЗ и некоторых видов рака [11, 12]. Имеющиеся результаты метаанализов крупномасштабных эпидемиологических исследований, включающие от 900 тыс. до нескольких млн участников свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между ИМТ и смертностью респондентов, причем наименьший уровень смертности регистрируется в диапазоне ИМТ 22,5-25 кг/м² [12]. Продемонстрировано, что на каждые 5 кг/м² происходит увеличение риска развития сердечно-сосудистых катастроф на 27-31% [12, 16]. В Азиатско-тихоокеанском когортном исследовании с участием 430 тыс. взрослых продемонстрировано увеличение ишемических сердечных событий на 9% на каждую единицу изменения ИМТ [17].

Менее явной представляется ассоциация избыточной МТ с развитием кардиоваскулярной патологии и смертности от неё. Так, Janssen I и Mark A (2007) [11] по результатам систематического обзора, включающего исследования с участием по-

жилых пациентов, указывают на то, что у пожилых лиц >65 лет ИМТ в диапазоне избыточной МТ не связан со статистически значимым возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смерти. В то же время ИМТ в этой возрастной группе превышающий 30 кг/м² ассоциирован с увеличением риска смерти.

В представленном исследовании риск развития ССО и цереброваскулярных осложнений в когорте жителей Чуйского региона в течение 7-летнего проспективного наблюдения прогрессивно нарастал по мере увеличения показателя ИМТ. У лиц с избыточной МТ величина этого показателя возрастала и достигала 18,0%, а у лиц с ожирением — 24,5% в сравнении с лицами с нормальной МТ, у которых величина данного показателя составила 10% (p<0,001). Отметим, что риск развития фатальных и нефатальных ССЗ в изучаемой когорте возрастает уже у лиц с избыточной МТ (ИМТ >25 кг/м²), без формирования так называемого “феномена ожирения”. При анализе регрессионной модели Кокса и проведении логистического регрессионного анализа подтвердилось независимое от других ФР влияние ИМТ на риск развития фатальных и нефатальных событий в изучаемой когорте. При этом увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопровождалось увеличением риска фатальных и нефатальных ССО на 4,4%. Частота ССО в общей когорте у лиц с АО также оказалась выше, чем у респондентов без АО, а результаты логистического регрессионного анализа подтвердили независимый характер данной ассоциации (RR — 1,019; 95% ДИ: 1,005-1,032).

Интересные данные были получены по гендерным и этническим различиям в ассоциации показателей ожирения с развитием кардиальных осложнений. Оказалось, что влияние генерализованного и АО на риск ССО имеет выраженный половой диморфизм. В частности, для мужчин наличие ожирения не оказывало значимого влияния на риск развития сердечно-сосудистых катастроф, что расходится с результатами предыдущих исследований [16, 17]. В то время как у женщин наличие общего ожирения (RR — 1,061; 95% ДИ: 1,023-1,102) и АО (RR — 1,026; 95% ДИ: 1,008-1,044) ассоциировалось со значимым возрастанием риска ССО. Указанная закономерность четко прослеживалась в обеих анализируемых этнических группах (русские, кыргызы). Следует отметить, что влияние ИМТ у женщин на кардио- и цереброваскулярную заболеваемость и смертность у русских и кыргызов было сопоставимо (увеличение на 6,8 и 6,2% на каждый 1 кг/м², соответственно), а влияние АО было более выражено среди кыргызских респонденток — 3,6 vs 2,7% у русских на каждый 1 см увеличения ОТ. У мужчин, русских и кыргызов, анализируемые показатели не оказали статистически значимого влияния на риск ССО в процессе 7-летнего наблюдения.

Следует отметить, что целый ряд факторов может модифицировать ассоциацию ожирения с риском развития сердечно-сосудистых катастроф и риском развития сахарного диабета. В частности, ОР смерти от ССЗ снижается с увеличением возраста респондентов, включенных в исследование. По данным мета-анализа The Global BMI Mortality Collaboration (2016) [16] ОР смерти при наличии ожирения был максимален у молодых пациентов, составляя 1,52 и снижался в возрастном диапазоне 70-80 лет до 1,21. Кроме этого, продемонстрировано, что на выраженность (силу) ассоциации между ИМТ и смертностью могут оказывать влияние такие факторы как пол, статус курения, сопутствующая терапия, кардиореспираторный фитнес [13, 14, 18]. Возможно, указанные факторы, а также гендерные и этнические различия в диете в изученной когорте респондентов [19] могли обусловить различия в ассоциации различных видов ожирения с риском развития ССО. При этом отметим, что нами не было выявлено влияния собственно этнической принадлежности на ассоциацию различных видов ожирения с развитием ССС.

К ограничениям исследования следует отнести небольшую численность обследованной когорты (1341 респондент), а также небольшую длительность наблюдения (7 лет), что, возможно, по-

влияло на точность полученных данных. Поэтому для уточнения гендерных и, особенно этнических различий анализируемых ассоциаций необходимо проведение более масштабных и длительных исследований.

Заключение

Среди жителей Чуйского региона Кыргызской Республики влияние генерализованного ожирения и АО на риск развития ССО имело выраженный половой диморфизм. Для мужчин наличие ожирения не оказывало значимого влияния на риск развития сердечно-сосудистых катастроф, в то время как у женщин наличие общего ожирения и АО ассоциировалось со значимым возрастанием риска ССО. Указанная закономерность четко прослеживалась в обеих анализируемых этнических группах (русские, кыргызы). Следует отметить, что влияние ИМТ у женщин на кардио- и цереброваскулярную заболеваемость и смертность было сопоставимо у русских и кыргызов, а влияние АО было более выражено среди кыргызских респондентов.

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

Литература/References

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67. doi:10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
2. Souza SA, Silva AB, Cavalcante UMB, et al. Adult obesity in different countries: an analysis via beta regression models. *Cad Saude Publica*. 2018;34(8):e00161417. doi:10.1590/0102-311X00161417.
3. Katz D, Friedman R. Diet, weight regulation, and obesity. In: *Nutrition in clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2008;43-101.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
5. Kim DD, Basu A. Estimating the Medical Care Costs of Obesity in the United States: Systematic Review, Meta-Analysis, and Empirical Analysis. *Value Health*. 2016;19(5):602-13.
6. Kushner RF, Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):1-11. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.003.
7. DALY, Disability-adjusted life years. 2019. (In Russ.) Информационный бюллетень ВОЗ "10 ведущих причин смерти в мире", 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
8. Romanova TA, Nyshanova ST, Polupanov AG, Khalmatov AN. The spread of arterial hypertension and other risk factors for cardiovascular diseases in the rural population of Kyrgyzstan. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2007;3:14-7. (In Russ.) Романова Т.А., Нышанова С.Т., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. Распространенность артериальной гипер-
9. Dzhumagulova AS, Polupanov AG, Khalmatov AN. Gender and ethnic characteristics of the prevalence of obesity among residents of small towns and rural areas of the Kyrgyz Republic (according to the Interepid Study). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2019;2:61-6. (In Russ.) Джумагулова А.С., Полупанов А.Г., Халматов А.Н. и др. Гендерные и этнические особенности распространенности ожирения среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики (по данным исследования "Интерэпид"). *Кардиологический вестник*. 2019;2:61-6.
10. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005.
11. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*. 2007;8:41-59. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00248.x.
12. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all-cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;35:i2156.35. doi:10.1136/bmj.i2156.
13. Barry V, Baruth M, Beets M, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382-90. doi:10.1016/j.pcad.2013.09.002.
14. Hansel B, Roussel R, Elbez Y, et al. Cardiovascular risk in relation to body mass index and use of evidence-based preventive medications in patients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36:2716-28. doi:10.1093/eurheartj/ehv347.

15. Polupanov AG, Kontsevaya AV, Khalmatov AN, et al. Ethnic features of arterial hypertension prevalence in small town and countryside residents of the Kyrgyz Republic: results of the International Study Interepid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(6):4-8. (In Russ.) Полупанов А.Г., Концевая А.В., Халматов А.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской Республики: этнические особенности (по данным международного исследования "Интерэпид". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):4-8. doi:10.15829/1728-8800-2013-6-4-8.
16. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
17. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, et al. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):751-8. doi:10.1093/ije/dyh163.
18. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder J, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):985-96. doi:10.1093/ije/dyr018.
19. Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Karamnova NS, et al. Comparative analysis of the frequency of unbalanced dieting among the rural inhabitants of the Samara region (Russia) and Chui region (Kyrgyz Republic). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2017;20(6):83-90. (In Russ.) Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Карамнова Н.С. и др. Сравнительный анализ частоты нерационального питания среди жителей сельской местности Самарской (Россия) и Чуйской областей (Кыргызская Республика). *Профилактическая медицина*. 2017;20(6):83-90. doi:10.17116/profmed201720683-90.

Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости

Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Измайлова О. В., Иванова Е. И., Молчанова О. В., Концевая А. В., Драпкина О. М.

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

Изменяющаяся структура продуктового потребления обосновывает необходимость обновления инструмента оценки питания, учитывающего современные пищевые источники рациона.

Цель. Разработать, оценить валидность и воспроизводимость частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания FFQ (Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire) для взрослого населения.

Материал и методы. Вопросник FFQ разработан в рамках протокола российской части международного исследования PURE study (Prospective Urban and Rural Epidemiological study). Для сравнения количественных показателей энергетической и пищевой ценности рациона в валидации использованы данные фактического питания 294 мужчин и женщин 25-65 лет, собранные 2 методами: суточного воспроизведения рациона — 24hDR (24-hour dietary recall) — 4 опроса в год (1 раз в сезон) и разработанным вопросником FFQ — 2 опроса: исходно (FFQ1) и через 12 мес. (FFQ2).

Результаты. Минимальные средние значения для подавляющего большинства нутриентов отмечались по методу 24hDR, более высокие — по FFQ2, и максимальные — по FFQ1. Жесткие коэффициенты корреляции Пирсона варьировали от 0,19 (ретиноловый эквивалент) до 0,53 (холестерин), показывая умеренную связь между двумя методами. При кросс-классификации, доля субъектов, отнесенных к одному и тому же квартилю показателей нутриентного профиля 24hDR и FFQ2, варьировала от 26,9% (β -каротин) до 43,5% (холестерин), а отнесенных к противоположным квартилям — от 3,1% (холестерин) до 11,2% (ретиноловый эквивалент), что свидетельствует о хорошей согласованности между этими методами. Графики разброса по Блэнду-Альтману показали незначительное завышение показателей

FFQ2 для уровня общих углеводов, белка и калорийности рациона. Корреляция Пирсона между значениями FFQ1 и FFQ2 варьировала от 0,46 до 0,82. Внутрикласовая корреляция показала значения коэффициентов воспроизводимости вопросника ниже, чем корреляция Пирсона, однако большинство из них осталось в значении $>0,60$.

Заключение. Результаты показали преимущественно умеренную валидность и хорошую воспроизводимость современной версии вопросника FFQ, что позволяет его использовать для оценки питания у взрослого населения с расчетом энергетической и пищевой ценности рациона в протоколах российских эпидемиологических, профилактических и клинических исследований.

Ключевые слова: оценка питания, оценка характера питания, оценка фактического питания, частотный вопросник полуколичественной оценки характера питания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/12-2021

Рецензия получена 17/02-2022

Принята к публикации 28/02-2022



Для цитирования: Карамнова Н. С., Максимов С. А., Шальнова С. А., Швабская О. Б., Измайлова О. В., Иванова Е. И., Молчанова О. В., Концевая А. В., Драпкина О. М. Разработка современной версии частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания для взрослого населения, его валидация и оценка воспроизводимости. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3169. doi:10.15829/1728-8800-2022-3169

Development, validation and assessment of reproducibility of a modern version of semi-quantitative food frequency questionnaire for the adult population

Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Shvabskaya O. B., Izmailova O. V., Ivanova E. I., Molchanova O. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The changing structure of food consumption requires updating the nutrition assessment tool, taking into account modern dietary patterns.

Aim. To develop, evaluate the validity and reproducibility of semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) for the adult population.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkaramnova@gnicpm.ru

Тел.: +7 (985) 997-76-50

[Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Максимов С. А. — д.м.н., доцент, в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Швабская О. Б. — н.с. лаборатории эпидемиологии питания, ORCID: 0000-0001-9786-4144, Измайлова О. В. — к.м.н., ведущий редактор отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7989-6844, Иванова Е. И. — ведущий редактор отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-1282-6366, Молчанова О. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3623-5752, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Material and methods. The FFQ questionnaire was developed as part of the Russian part of the international Prospective Urban and Rural Epidemiological (PURE) study. To compare the quantitative parameters of the energy and nutritional value of diet, the validation used data on the actual nutrition of 294 men and women aged 25-65 years, collected by 2 methods: 24-hour dietary recall (24hDR) — 4 surveys per year (1 time per season) and the developed FFQ — 2 surveys: initially (FFQ1) and after 12 months (FFQ2).

Results. The minimum mean values for the vast majority of nutrients were recorded by the 24hDR method, while higher values — by FFQ2, and maximum values — by FFQ1. Pearson's correlation coefficients ranged from 0,19 (retinol equivalent) to 0,53 (cholesterol), showing a moderate relationship between the two methods. After cross-classification, the proportion of subjects assigned to the same quartile of 24hDR and FFQ2 nutrient profile ranged from 26,9% (β -carotene) to 43,5% (cholesterol), and those assigned to opposite quartiles ranged from 3,1% (cholesterol) to 11,2% (retinol equivalent), indicating good agreement between these methods. The Bland-Altman plots showed slightly overestimated FFQ2 scores for total carbohydrate, protein, and dietary calories. The Pearson correlation between FFQ1 and FFQ2 values ranged from 0,46 to 0,82. The intraclass correlation showed the questionnaire reproducibility coefficients lower than the Pearson correlation. However, most of them remained at a value of $>0,60$.

Conclusion. The results showed predominantly moderate validity and good reproducibility of the modern FFQ version, which allows it to be used to assess nutrition in the adult population with estimation of the energy and nutritional value of diet in the protocols of Russian epidemiological, preventive and clinical studies.

Keywords: nutritional assessment, dietary assessment, actual nutritional assessment, semi-quantitative food frequency questionnaire.

Relationships and Activities: none.

Karamnova N. S.* ORCID: 0000-0002-8604-712X, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Shvabskaya O. B. ORCID: 0000-0001-9786-4144, Izmailova O. V. ORCID: 0000-0002-7989-6844, Ivanova E. I. ORCID: 0000-0002-1282-6366, Molchanova O. V. ORCID: 0000-0003-3623-5752, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
nkaramnova@gnicpm.ru

Received: 23/12-2021

Revision Received: 17/02-2022

Accepted: 28/02-2022

For citation: Karamnova N. S., Maksimov S. A., Shalnova S. A., Shvabskaya O. B., Izmailova O. V., Ivanova E. I., Molchanova O. V., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Development, validation and assessment of reproducibility of a modern version of semi-quantitative food frequency questionnaire for the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3169. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3169

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, 24hDR — 24-hour dietary recall (метод суточного воспроизведения потребленной пищи), 24hDRmean — среднее значение, полученное при 4-х опросах методом 24DR, FFQ — Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire (частотный вопросник полуколичественной оценки характера питания), ICC — IntraClass Correlation (коэффициент внутриклассовой корреляции), PURE study — Prospective Urban and Rural Epidemiological study (международное проспективное эпидемиологическое исследование городского и сельского населения).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- частотный вопросник полуколичественной оценки характера питания является удобным инструментом изучения питания в исследованиях, позволяющим получить данные об энергетической и пищевой ценности рациона, а также о его частотных характеристиках;
- необходима адаптация и валидация данного вопросника в каждой конкретной популяции.

Что добавляют?

- адаптированный вопросник соответствует ассортименту рациона россиян на современном этапе и может быть использован в российских эпидемиологических, клинических и профилактических исследованиях для оценки питания у взрослого населения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Semi-quantitative food frequency questionnaire is a convenient tool for studying nutrition in research, allowing obtaining data on the energy and nutritional value of diet, as well as its frequency characteristics;
- It is necessary to adapt and validate this questionnaire in each particular population.

What might this study add?

- The adapted questionnaire corresponds to the current types of Russian diets and can be used in Russian epidemiological, clinical and preventive studies to assess nutrition in the adult population.

Введение

Характер питания, как большая составляющая образа жизни человека, представляет большой интерес для исследователей при изучении влияния питания на формирование алиментарно-зависимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Многочисленные исследования

свидетельствуют о влиянии характера питания населения на распространенность факторов риска этих заболеваний, а также на развитие и исходы сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета и других заболеваний [1, 2].

Питание представляет собой многокомпонентную систему с большим количеством характери-

стик, что обоснованно требует использования корректных методов оценки, позволяющих в дальнейшем и интерпретировать корректно полученные результаты [3].

При оценке питания в исследованиях применяется несколько методов в зависимости от направленности, объема и продолжительности обследования [3, 4]. Наиболее востребованными являются: метод суточного воспроизведения потребленной пищи — 24hDR (24-hour dietary recall) и частотный вопросник полуколичественной оценки характера питания — FFQ (Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire), удобный в статистической обработке и позволяющий получить одновременно частотную и количественную характеристики рациона за продолжительное время — от 10 дней до 12 мес. [3]. Простота сбора данных и их обработки являются обоснованием для использования вопросника FFQ при проведении масштабных эпидемиологических исследований, требующих объединения большого объема пищевых источников [3, 4]. Однако использование данного метода требует обязательной валидации вопросника FFQ в каждой стране, где он применяется, и обновления ~ каждые 20 лет. Первое связано с особенностями ассортимента продуктов и блюд, формирующего рацион, а второе — со средним периодом выраженных изменений в структуре сырьевого и продовольственного обеспечения [2, 3].

Наиболее часто в масштабных исследованиях использовался частотный метод оценки характера питания без количественной оценки потребленной пищи, не позволяющий получить данные об энергетической и пищевой ценности рациона, что является существенным ограничением при интерпретации полученных данных [5, 6]. В связи с нарастающей научной необходимостью получения комплексной оценки питания становится актуальным анализ количественных характеристик и использование соответствующего метода оценки питания — частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания. Структурно вопросник FFQ представляет собой список основных сырьевых продуктов, блюд, изделий и напитков, формирующих рацион, по которому респонденту необходимо предоставить информацию о частоте и количестве потребления за определенный временной период, что позволяет получить характеристику привычного рациона. Единого протокола проведения валидации пока не существует, однако на основе значительного опыта мировых исследований сформировался методологический подход сопоставления результатов оценки питания при использовании метода FFQ с результатами, полученными при 24hDR [7, 8].

Характер питания в российской популяции характеризуется определенными историческими,

культурными, социально-экономическими и национальными особенностями, что необходимо учитывать в разработке и использовании метода оценки питания. Разработанный и валидированный в 90-х годах вопросник FFQ [9, 10] в настоящее время не отвечает современному ассортименту продовольствия, который за последние десятилетия значительно расширился.

Необходимость получения комплексных данных о характере питания россиян на современном этапе и согласованности метода оценки питания с протоколами аналогичных международных исследований обусловила цель настоящей работы: разработать, оценить валидность и воспроизводимость частотного вопросника полуколичественной оценки характера питания FFQ для взрослого населения.

Материал и методы

Разработка FFQ. Вопросник для российской популяции был адаптирован на основе FFQ, разработанного для протокола международного многоцентрового эпидемиологического исследования PURE study (Prospective Urban and Rural Epidemiological study) в рамках российской части данного исследования. Дизайн и основные результаты исследования PURE представлены в ряде публикаций [11, 12]. Исходный вариант FFQ включал перечень пищевых продуктов, готовых блюд, изделий и напитков с указанием размера/веса средней порции, а также оценкой частоты потребления по 9 категориям: “никогда, реже одного раза в месяц”, “1-3 раза в месяц”, “1 раз в неделю”, “2-4 раза в неделю”, “5-6 раз в неделю”, “1 раз в день”, “2-3 раза в день”, “4-5 раз в день” и “более 6 раз в день”. Показатели частоты потребления отражали временной промежуток в 12 мес. Продукты питания были сгруппированы в основные пищевые группы: молочные продукты, фрукты, овощи, мясо, птица, рыба, зерновые и хлебобулочные изделия, напитки, кондитерские изделия и сладости, масла. Отдельные блоки вопросника FFQ включали сезонное потребление продуктов, блюд и заготовительной продукции, прием витаминно-минеральных комплексов, посещение мест общественного питания и оценку некоторых пищевых привычек. Исходный вариант FFQ после анализа экспертами был дополнен продуктами и блюдами, характерными для рациона россиян. Так, пищевые позиции FFQ были дополнены продуктами сырьевыми (грибы, ягоды и др.) и переработанными (соленья, овощная икра и другая заготовительная продукция), блюдами (салаты, супы), изделиями из теста, кондитерской продукцией и напитками (квас, компоты, морсы). Размеры средних порций пищевых позиций по готовой продукции были скорректированы с учетом веса и размера стандартных упаковок готовой продукции и изделий, а также веса порций блюд и напитков предприятий общественного питания [13]. Поскольку все молочные продукты и изделия маркируются согласно регламентирующим в РФ документам [14], в вопроснике FFQ молочные продукты также были сгруппированы по уровню содержания жира. Итоговый вариант разработанного FFQ включал 185 позиций.

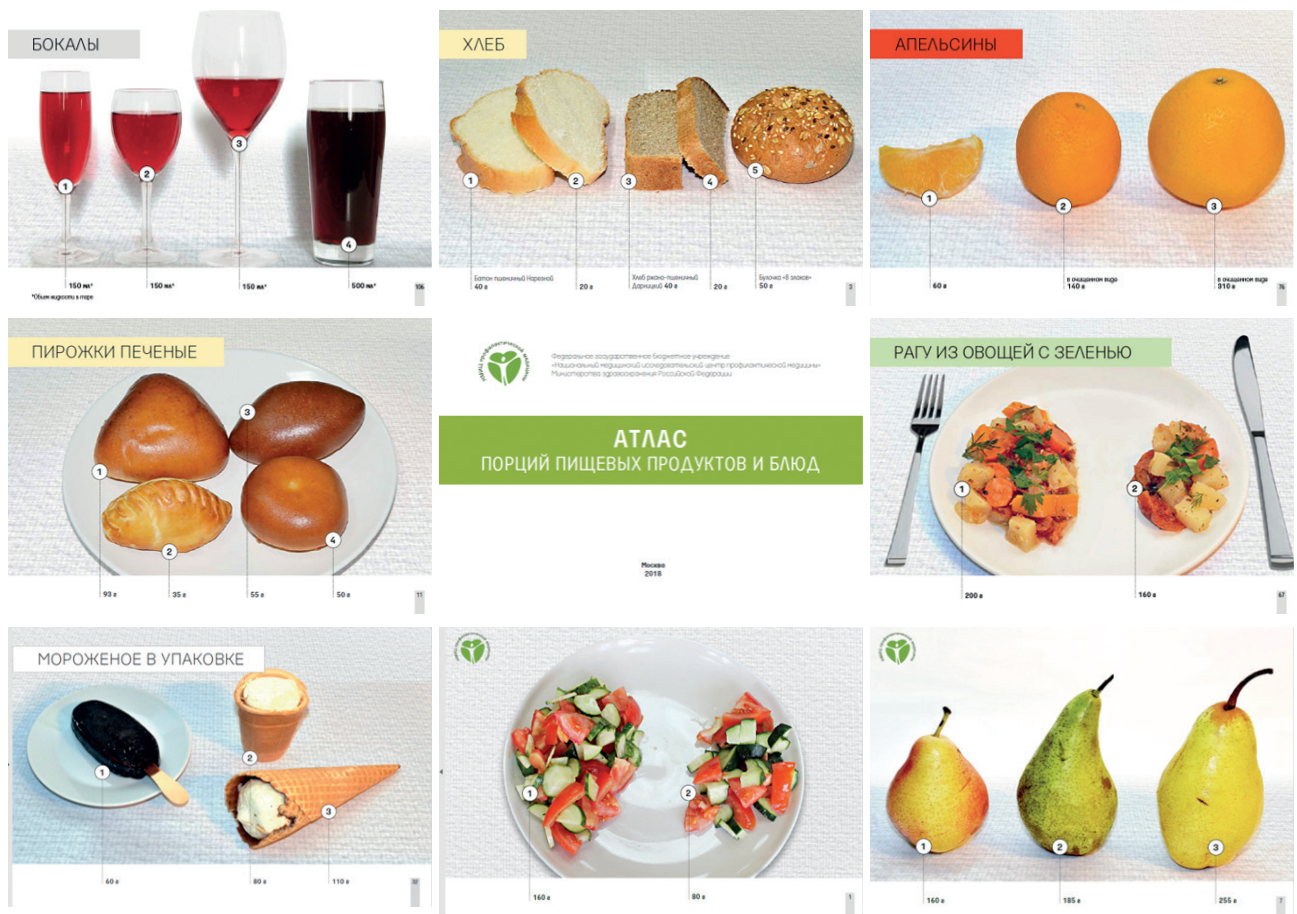


Рис. 1 Примеры фотографий из Атласа порций пищевых продуктов и блюд.

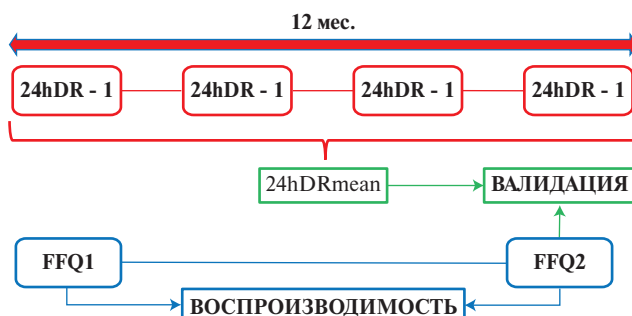


Рис. 2 Дизайн исследования по валидации и оценки воспроизводимости разработанного вопросника FFQ.

Валидация и оценка воспроизводимости вопросника FFQ. Валидация вопросника FFQ осуществлялась по количественным показателям расчета энергетической и пищевой ценности рациона, как наиболее востребованных в анализе характеристик питания. В качестве референсного метода использовался метод 24hDR, позволяющий оценить рацион за предшествующие опросу сутки и рассчитать количественные показатели энергетической и пищевой ценности рациона. Участники исследования были опрошены методом 24hDR четыре раза за 12 мес. с равномерным сезонным распределением (1 раз в сезон). Сбор данных о рационе за рабочие и выходные дни проводился в соотношении 3:1. Первый и четвертый 24hDR были соотнесены по времени

проведения с первым (FFQ1) и вторым (FFQ2) опросом по разработанному вопроснику FFQ. Интервал между первым и последним 24hDR, а также между FFQ1 и FFQ2 составил 12 мес. Для количественной оценки потребленной пищи интервьюерами использовался Атлас фотографий порций пищевых продуктов и блюд [15]. Фотографии продуктов и блюд выполнены в реальном размере и сопровождаются предметами сервировки — столовыми приборами, что облегчает респонденту оценку объема. Примеры порций блюд и продуктов представлены на рисунке 1. Расчет энергетической и пищевой ценности проводился с использованием справочных материалов о химическом составе российских пищевых продуктов и включал показатели макро-, микронутриентов, витаминов и суточной калорийности рациона [16-18]. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

В исследование были включены 344 человека в возрасте 25-65 лет, большая часть была представлена женщинами (60,9%). Лица, находящиеся на рационах ограничительного характера, в исследование не включались. В дальнейшем из анализа были исключены 50 человек: это лица, имеющие <4-х 24hDR, и участники, энергетическая ценность рациона которых была ≤ 800 ккал. В итоге в анализ включены 294 человека. Демографическая характеристика участников представлена в таблице 1. Значения по 4-м опросам 24hDR усреднялись (24hDRmean). Нутриенты, по которым имелись пропущенные данные 24hDRmean и/или FFQ1 и/или FFQ2, из анализа удалены.

Таблица 1

Демографические характеристики участников исследования

Характеристики		Включены в анализ, n=294	Исключены из анализа, n=50
Пол	Мужчины, n (%)	115 (39,1)	9 (18,0)
	Женщины, n (%)	179 (60,9)	41 (82,0)
Возраст, М (SD)		48,2 (11,5)	47,3 (11,4)
Образование	Высшее, n (%)	209 (71,1)	35 (70,0)
	Среднее, средне-специальное, n (%)	83 (28,2)	15 (30,0)
	Ниже среднего, n (%)	2 (0,7)	0 (0,0)

Таблица 2

Средние значения показателей энергетической и пищевой ценности рациона

Компоненты	Метод оценки питания, М (SD)		
	Mean 24DRs	SFFQ1	SFFQ2
Калорийность, ккал	1812,8 (512,7)	2183,3 (503,6)	2001,4 (459,7)
Общий белок, г	70,0 (21,9)	79,3 (17,6)	73,7 (17,5)
Общий жир, г	77,5 (27,0)	104,5 (28,4)	95,3 (24,0)
Насыщенные жирные кислоты, г	23,4 (9,6)	33,3 (9,8)	30,9 (9,0)
Холестерин, мг	324,4 (163,5)	353,7 (119,4)	336,8 (108,6)
Моно- и дисахариды, г	100,3 (37,8)	118,8 (36,4)	106,1 (34,3)
Крахмал, г	99,3 (39,0)	103,7 (37,5)	98,9 (38,0)
Общие углеводы, г	200,8 (60,4)	221,8 (61,8)	204,4 (60,3)
Пищевые волокна, г	12,0 (5,0)	22,1 (7,0)	19,6 (6,9)
Натрий, мг	3381,3 (1202,6)	3877,2 (1029,5)	3522,9 (966,6)
Калий, мг	2599,8 (758,9)	3388,5 (840,3)	3020,3 (824,3)
Кальций, мг	711,1 (267,2)	1081,1 (346,3)	1027,4 (336,5)
Магний, мг	292,7 (87,7)	404,8 (102,6)	375,1 (106,7)
Фосфор, мг	1105,0 (323,5)	1263,9 (290,2)	1170,8 (288,9)
Железо, мг	14,7 (4,4)	17,8 (4,2)	16,3 (4,4)
Витамин А, мкг	413,6 (799,5)	455,7 (311,7)	451,3 (277,5)
β-каротин, мкг	4788,8 (3870,5)	5370,6 (2727,0)	4062,9 (2093,7)
Ретиноловый эквивалент, мкг	891,4 (888,7)	1368,9 (552,8)	1138,5 (445,7)
Витамин В ₁ , мг	1,0 (0,4)	1,1 (0,3)	1,0 (0,3)
Витамин В ₂ , мг	1,2 (0,4)	1,4 (0,4)	1,3 (0,3)
Витамин Е, мг	6,9 (3,8)	16,8 (5,8)	15,1 (4,8)
Витамин С, мг	88,6 (48,2)	199,3 (87,7)	162,9 (72,7)
Витамин РР, мг	8,8 (3,9)	14,7 (3,3)	13,4 (3,3)

Подготовка и обучение интервьюеров. Сбор данных по питанию и опрос респондентов проводили подготовленные врачи-диетологи, для которых предварительно было организовано обучение по проведению опроса респондентов, используя метод 24hDR и вопросник FFQ. Для интервьюеров были проведены тренинги и практические занятия с отработкой навыков сбора информации о рационе и количественной оценке потребленной пищи. Отработаны проверочные действия по заполнению вопросных форм на корректность. Интервьюеры были информированы о необходимости корректности общения с респондентами и обучены поведенческим реакциям (избегать невербальных сигналов, указывающих на удивление или неодобрение по поводу рациона респондента), обсуждены возможные ошибки интервьюеров по концепции “социальной желательности”.

Этика исследования. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одо-

брено Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено информированное согласие в письменной форме.

Статистический анализ. Описательная статистика энергетической и пищевой ценности рациона включает среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Соответствие распределения показателей нормальному оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка; т.к. распределение большинства показателей не соответствовало нормальному, была проведена лог-трансформация всех показателей.

Для оценки валидности проводилось сопоставление результатов энергетической и пищевой ценности рациона по 24hDRmean и FFQ2 за период фактической оценки питания. На первом этапе рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона. Литературные источники свидетельствуют о возможном модифицирующем влиянии калорийности рациона [19], поэтому рассчитывалась

Таблица 3

Валидность и воспроизводимость: коэффициенты корреляции

Нутриенты	Валидность, 24hDRmean vs FFQ2			Воспроизводимость, FFQ1 vs FFQ2	
	г Пирсона	г Пирсона ¹	г ослабленная ²	г Пирсона	ICC ³
Калорийность, ккал	0,43	—	0,49	0,72	0,68
Общий белок, г	0,48	0,36	0,59	0,71	0,69
Общий жир, г	0,40	0,19	0,62	0,65	0,64
Насыщенные жирные кислоты, г	0,39	0,22	1,00	0,72	0,73
Холестерин, мг	0,53	0,45	1,00	0,82	0,82
Моно- и дисахариды, г	0,39	0,29	0,54	0,70	0,64
Крахмал, г	0,51	0,39	0,82	0,70	0,68
Общие углеводы, г	0,50	0,35	0,61	0,72	0,68
Пищевые волокна, г	0,46	0,45	0,65	0,73	0,67
Натрий, мг	0,40	0,25	0,51	0,73	0,69
Калий, мг	0,31	0,29	0,38	0,72	0,64
Кальций, мг	0,40	0,38	0,55	0,78	0,76
Магний, мг	0,38	0,37	0,45	0,78	0,73
Фосфор, мг	0,47	0,42	0,56	0,78	0,74
Железо, мг	0,36	0,30	0,43	0,72	0,66
Витамин А, мкг	0,26	0,22	—	0,68	0,71
β-каротин, мкг	0,21	0,22	—	0,61	0,52
Ретиноловый эквивалент, мкг	0,19	0,19	—	0,64	0,58
Витамин В ₁ , мг	0,39	0,21	0,54	0,71	0,67
Витамин В ₂ , мг	0,45	0,38	0,63	0,78	0,73
Витамин Е, мг	0,21	0,12	0,48	0,46	0,44
Витамин С, мг	0,39	0,40	0,30	0,64	0,61
Витамин РР, мг	0,28	0,22	0,40	0,58	0,54

Примечание: ¹ — частная корреляция Пирсона с корректировкой на энергию; ² — ослабленная корреляция Пирсона с корректировкой на индивидуальную изменчивость (de-attenuated); ³ — внутриклассовая корреляция (ICC); жирным курсивом выделены статистически незначимые корреляции (p>0,05).

частная корреляция с корректировкой на потребление энергии. Далее для оценки зависимости коэффициентов корреляции от ослабляющего эффекта ошибки измерения вводилась поправка “на затухание” и рассчитывались ослабляющие коэффициенты корреляции [20, 21]. Относительное соответствие между двумя методами (24hDRmean и FFQ2) проверено кросс-классификацией доли участников исследования, которые были классифицированы двумя методами на одинаковые, смежные и крайние квартили. Чтобы оценить уровень согласованности между 24hDRmean и FFQ2, применялся метод Блэнда-Альтмана для показателей потребления энергии, общего белка, общего жира и общих углеводов [22, 23]. Различия средних значений между двумя методами наносили на график относительно среднего значения двух методов для каждого показателя. Для оценки воспроизводимости использовали корреляцию Пирсона и коэффициент внутриклассовой корреляции (IntraClass Correlation, ICC) между FFQ1 и FFQ2. Все статистические анализы выполнены с использованием пакетов программ Statistica StatSoft версии 10.0 и IBM SPSS Statistics версии 23.

Результаты

Валидность: корреляция между FFQ2 и 24hDRmean

Средние значения рассчитанного нутриентного профиля и калорийности рациона представлены

в таблице 2. Минимальные средние значения потребления для подавляющего большинства нутриентов отмечаются по 24hDRmean, далее по FFQ2, и максимальные — по FFQ1.

В таблице 3 представлены коэффициенты корреляции между FFQ2 и 24hDRmean. Жесткие коэффициенты корреляции Пирсона между нутриентами варьировались от 0,19 (ретиноловый эквивалент) до 0,53 (холестерин). Для большинства показателей нутриентов и калорийности коэффициенты корреляции составил >0,30, что можно охарактеризовать как умеренную связь.

Низкие ассоциации отмечались преимущественно по витаминам: витамин А (0,26), β-каротин (0,21), витамин Е (0,21), витамин РР (0,28) и упомянутый выше ретиноловый эквивалент. Корректировка коэффициентов на энергопотребление корреляцию не улучшила.

Ослабление корреляций, т.е. корректировка на возможную ошибку измерений, улучшило коэффициенты корреляции практически для всех нутриентов (кроме витамина С). По ряду нутриентов ослабленные коэффициенты корреляции достигают высоких значений, это отмечается в отношении общих углеводов (0,61) и общего жира (0,62),

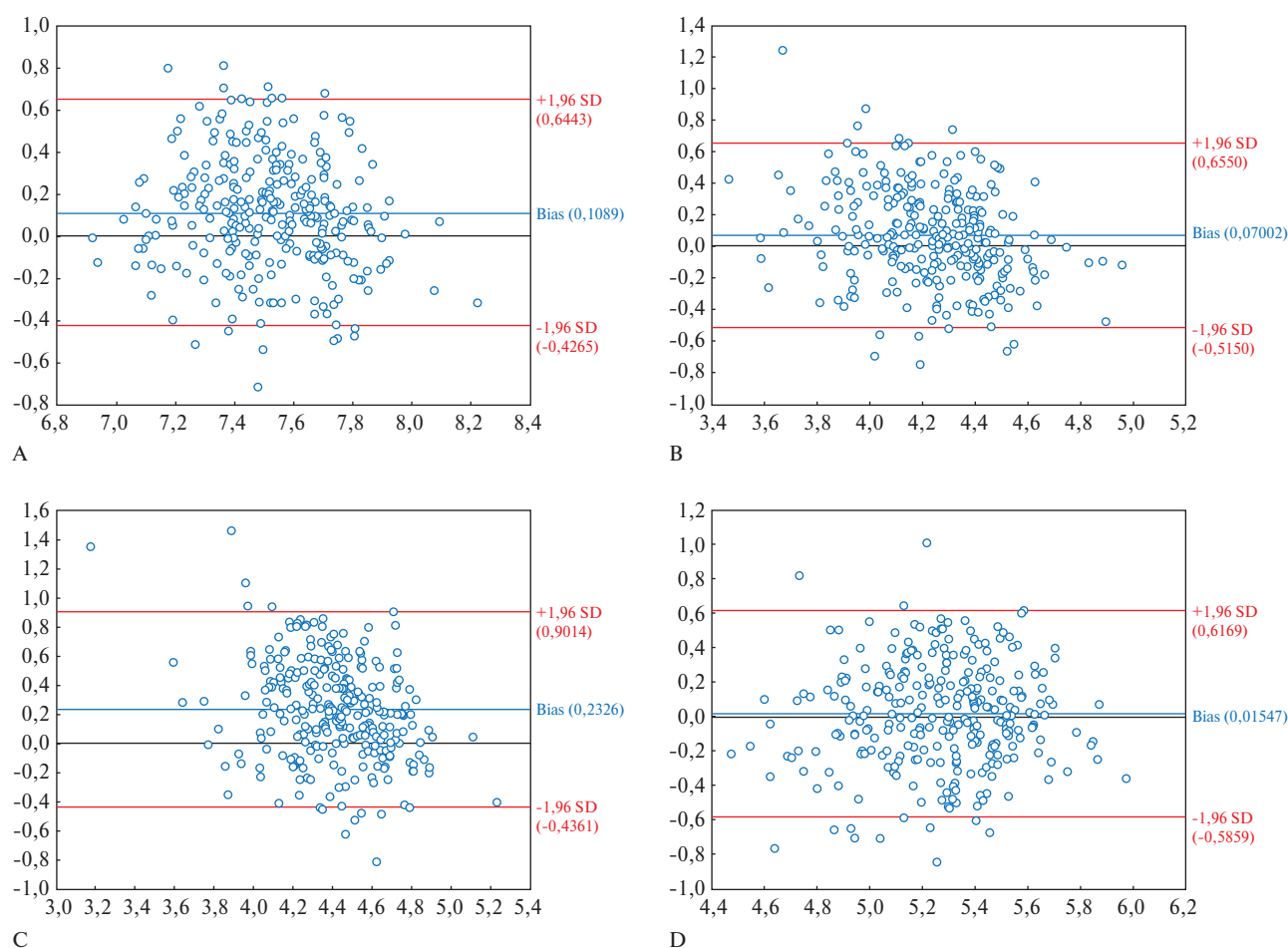


Рис. 3 Диаграммы рассеивания разницы в потреблении энергии и основных нутриентов по 24hDRmean и FFQ2 по Блэнду-Альтману: А — энергия, В — жир, С — белок, D — углеводы.

витамина В₂ (0,63), пищевых волокон (0,65). По ряду нутриентов наблюдалась непредсказуемая ослабленная корреляция (витамин А, β-каротин, ретиноловый эквивалент).

Валидность: перекрестная классификация и согласие по Блэнду-Альтману

Перекрестная классификация потребления питательных веществ, измеренная с помощью FFQ2 и 24hDRmean, показана в таблице 4. Доля субъектов, отнесенных к одному и тому же квартилю, варьировала от 26,9% (β-каротин) до 43,5% (холестерин), а отнесенных к противоположным квартилям — от 3,1% (холестерин) до 11,2% (ретиноловый эквивалент).

Чтобы проиллюстрировать пределы согласия между двумя методами, были построены графики разброса по Блэнду-Альтману для калорийности, потребления общего белка, общего жира и углеводов (рисунок 3). По энергоценности рациона и всем макронутриентам результаты FFQ2 демонстрируют завышение значений относительно 24hDRmean. По общим углеводам и белку завышение незначительное, соответственно, в пределах 2% (отношение

шансов (ОШ)=0,02; 95% доверительный интервал (ДИ): от -0,02 до 0,05) и 7% (ОШ=0,07; 95% ДИ: от 0,04 до 0,10), по калорийности рациона несколько выше — 11% (ОШ=0,11; 95% ДИ: от 0,08 до 0,14). По уровню общего жира завышение в пределах 23% (ОШ=0,23; 95% ДИ: от 0,19 до 0,27). По показателям калорийности рациона и нутриентного профиля значения у нескольких участников вышли за пределы допустимости и для всех измерений средние различия не были связаны с применяемыми методиками, что подтверждает приемлемый уровень согласия между двумя методами.

Воспроизводимость: корреляция между FFQ1 и FFQ2

Оценка воспроизводимости между двумя FFQ показана в таблице 3. Корреляция Пирсона (некорректированная) между потреблением питательных веществ, оцененная двумя FFQ, варьировала от 0,61 до 0,82, за исключением витамина Е (0,46) и витамина РР (0,58). ICC показала более низкие значения коэффициентов практически по всем нутриентам, тем не менее большинство значений коэффициентов корреляции осталось >0,60.

Таблица 4

Кросс-классификация показателей нутриентного профиля по 24hDRmean и FFQ2, (в %)

Нутриенты	Квартиль по сочетанию 24hDRmean и FFQ2			
	Тот же квартал	Соседний квартал	Квартиль через один	Противоположный квартал
Калорийность, ккал	36,1	40,8	18,0	5,1
Общий белок, г	35,7	42,9	16,3	5,1
Общий жир, г	39,1	36,7	18,4	5,8
Насыщенные жирные кислоты, г	33,3	43,3	17,3	6,1
Холестерин, мг	43,5	39,1	14,3	3,1
Моно- и дисахариды, г	37,4	38,8	17,7	6,1
Крахмал, г	38,8	40,4	16,0	4,8
Общие углеводы, г	40,8	38,1	17,0	4,1
Пищевые волокна, г	37,4	38,8	20,1	3,7
Натрий, мг	39,8	34,0	21,8	4,4
Калий, мг	33,3	38,1	20,1	8,5
Кальций, мг	32,7	44,2	17,7	5,4
Магний, мг	33,3	41,2	18,7	6,8
Фосфор, мг	32,7	43,1	19,4	4,8
Железо, мг	32,3	41,9	19,0	6,8
Витамин А, мкг	33,3	35,8	22,4	8,5
β-каротин, мкг	26,9	37,7	25,9	9,5
Ретиноловый эквивалент, мкг	32,0	35,0	21,8	11,2
Витамин В ₁ , мг	30,3	44,6	20,7	4,4
Витамин В ₂ , мг	33,3	42,9	20,1	3,7
Витамин Е, мг	31,0	39,4	21,1	8,5
Витамин С, мг	33,0	39,4	21,1	6,5
Витамин РР, мг	31,6	38,5	22,8	7,1

Обсуждение

Современная версия FFQ представляет собой инструмент оценки характера и структуры питания с возможностью получения частотных характеристик, а также параметров энергетической и пищевой ценности рациона и применимый для изучения и анализа питания взрослого населения России. Этот вопросник FFQ сопоставим с аналогичными вопросниками международного исследования PURE.

Количество потребления макро- и микронутриентов, оцененное по вопроснику FFQ сравнивалось с данными, полученными с помощью достаточно точно воспроизводящего рацион питания метода 24hDR. Сравнительный анализ показал, что адаптированный FFQ завышает среднее потребление микро- и макронутриентов в сравнении с методом 24hDR, однако такая ситуация достаточно часто встречается при валидации FFQ с относительно большим количеством продуктов питания, что отмечают результаты аналогичных исследований [24-27]. Это объясняется тем, что опрос по большому количеству продуктов механически может привести к завышению оценки общего потребления при суммировании пищевых позиций вопросника FFQ [28]. Кроме того, когда респондентов просят

вспомнить частоту употребления нескольких продуктов, они, в целом, склонны переоценивать свое общее потребление [26, 29].

Результаты же корреляционного анализа FFQ vs 24hDR показали преимущественно умеренную связь по большинству макро- и микронутриентов. Как правило, результаты исследований валидности и воспроизводимости FFQ по сравнению с 24hDR демонстрируют значения коэффициентов корреляции от умеренных до высоких, за исключением отдельных групп пищевых продуктов и питательных веществ [8, 27]. В настоящем исследовании наиболее слабые связи выявлены по витаминам, что соответствует данным ряда аналогичных исследований [25-27, 30-32]. Это может быть связано с тем, что пищевые позиции FFQ включают основные продукты и блюда и могут не включать оценку потребления продуктов, используемых в небольших количествах, таких как, специи, приправы и пряности, а также обогащенные этими компонентами кулинарные масла, однако являющиеся важными источниками минорных нутриентов [33]. В то же время оценка потребления таких продуктов по 24hDR более точна.

Согласно полученным в настоящей работе результатам, корректировка коэффициентов корре-

ляции на энергопотребление не улучшила показатели корреляции. Необходимо отметить, что среди аналогичных исследований встречаются работы как подтверждающие влияние энергопотребления на корреляционную связь [26, 27], так и не подтверждающие этого [32, 34]. В то же время, корректировка корреляций на возможную ошибку измерений улучшила коэффициенты корреляции практически для всех питательных веществ, что соответствует данным других аналогичных исследований [26, 32]. По ряду нутриентов наблюдалась непредсказуемо ослабленная корреляция, что также достаточно часто встречается в других работах по валидации FFQ [34, 35]. Как правило, это отмечается в отношении микронутриентов, показавших наиболее низкие “грубые” коэффициенты корреляции.

Анализ Блэнда-Альтмана продемонстрировал высокую степень согласия между двумя методами по оценке потребления энергии, общего белка и общих углеводов, смещение по которым составило 11, 7 и 2%, соответственно. Несколько завышено смещение по уровню потребления общего жира — 23%, однако подобные уровни несогласованности довольно часто наблюдаются по отдельным макро- и/или микронутриентам в исследованиях валидности разных FFQ [25, 33]. Перекрестная классификация подтвердила высокий уровень согласованности оценки потребления макро- и микронутриентов с помощью 24hDR и FFQ. Следовательно, некоторая степень несогласованности не влияет на качество ранжирования результатов по другим характеристикам питания и на возможность использовать полученные данные для анализа связи и ассоциаций с другими переменными. Необходимо отметить, что, хотя FFQ в целом является полуколичественным методом и с большой долей ограничений признается действительным для оценки абсолютного количественного потребления питательных веществ, результаты FFQ корректны в использовании и при анализе распределения по категориям потребления [30, 36].

Сравнение оценки питания с использованием двух FFQ в течение года показало воспроизводимость от хорошей до отличной по всем макро- и микронутриентам. Эти закономерности наблюдаются как при нескорректированной оценке (корреляция Пирсона), так и при использовании внутриклассовой корреляции. При оценке валидности, связь оказалась наиболее слабой, однако была в пределах “хорошей”. Многие исследователи предлагают порог хорошей воспроизводимости начиная от значений 0,4–0,5 [36, 37], что согласуется с результатами настоящего исследования. При этом следует учитывать, что два опроса методом FFQ проводились с интервалом в 12 мес. Поэтому, возможно, при меньшем времени между двумя опроса-

ми (как это нередко бывает в других исследованиях) коэффициенты корреляции были бы выше.

Достоинства и ограничения исследования

Большинство участников исследования были женщины и лица с высшим образованием, проживающие в городе, и это вносит некоторые ограничения, поскольку в исследовании не участвовали лица, проживающие в сельской местности. Однако для подавляющего большинства аналогичных исследований характерно схожее ограничение контингента [25, 26].

Достоинством проведенного исследования является большая численность респондентов — 294 участника. Как правило, в аналогичных исследованиях используют выборки, не превышающие 100–200 человек [38]. В систематическом обзоре статей по оценке валидности и воспроизводимости вопросников по питанию для подростков 13–17 лет, объем выборки >250 человек был только в 3 из 21 рассмотренных исследований [8]. Кроме того, для оценки абсолютного согласия между FFQ и 24hDR с использованием Блэнда-Альтмана предпочтителен объем участников не <100 человек, что и было соблюдено в настоящем исследовании.

Еще одним достоинством исследования является то, что анализ валидности и воспроизводимости FFQ проводился с использованием разносторонних статистических методик, многократно апробированных в аналогичных исследованиях. Литературные данные свидетельствуют о том, что, как правило, “слабым местом” исследований по валидности и воспроизводимости новых вопросников по питанию являются методы статистического анализа, используемые для их оценки [8]. Использование только среднего сравнения или “жестких” коэффициентов корреляции признается недостаточным. Исследования, в которых использовались коэффициенты корреляции, скорректированные на калорийность рациона, “ослабленные” корреляции, либо применялись другие методы статистической обработки (метод Блэнда-Альтмана), перекрестная классификация), в дополнение к коэффициентам корреляции, относятся к более высокому уровню доказательности.

Достоинством исследования является достаточно большой объем макро- и микронутриентов, анализируемых в валидации, что расширяет возможности использования разработанного вопросника и применения его не только в эпидемиологических, но и в клинико-профилактических и реабилитационных исследованиях. Большой объем пищевых позиций вопросника FFQ увеличивает и объем получаемой информации, и возможности последующего анализа. Однако в некоторых исследованиях это является ограничением, поскольку занимает больше времени на опрос респондента и является обоснованием для разработки и валидации более короткой версии FFQ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преимущественно умеренной валидности вопросника FFQ относительно 24hDR и от умеренной до хорошей воспроизводимости при повторном анкетировании FFQ для большинства макро- и микронутриентов. Валидность и воспроизводимость потребления ряда витаминов находятся в пределах допустимого для опросного метода. Оценка питания по FFQ несколько завышает данные по фактическому потреблению, что свойственно для данного инструмента оценки, однако не отражается на качестве ранжирования респон-

дентов по объемам потребления макро- и микронутриентов.

В целом, результаты валидации и оценки воспроизводимости обновленной версии вопросника FFQ схожи с результатами аналогичных исследований в других странах и обосновывают его использование в российских эпидемиологических, клинических и профилактических исследованиях для оценки характера питания взрослого населения.

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

Литература/References

1. World Health Organization. Globalization, diets and noncommunicable diseases. Geneva. 2002. p. 185. ISBN: 9241590416. <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241590416.pdf>.
2. Food and health in Europe: a new basis for action. WHO regional publications. European series; No.96, 2004. p. 525. ISBN: 92-890-4363-6. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf.
3. Dietary Assessment A resource guide to method selection and application in low resource settings. FAO. Rome. 2018. p. 172. ISBN: 978-92-5-130635-2. <http://www.fao.org/3/i9940en/i9940EN.pdf>.
4. Karamnova NS, Izmailova OV, Shvabskaia OB. Nutrition research methods: usage cases, possibilities, and limitations. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(8):109-16. (In Russ.) Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Швабская О.Б. Методы изучения питания: варианты использования, возможности и ограничения. *Профилактическая медицина*. 2021;24(8):109-16. doi:10.17116/profmed202124081109.
5. Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, et al. Empirical dietary patterns in the Russian population and the risk factors of chronic non-infectious diseases (Research ESSE-RF). *Voprosy pitania*. 2019;88(6):22-33. (In Russ.) Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А. и др. Эмпирические модели питания населения России и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (Исследование ЭССЕ-РФ). *Вопросы питания*. 2019;88(6):22-33. doi:10.24411/0042-8833-2019-10061.
6. Karamnova NS, Shalnova SA, Deev AD, et al. Nutrition characteristics of adult inhabitants by ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):61-6. (In Russ.) Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):61-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.
7. Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Validity of a Dietary Questionnaire Assessed by Comparison with Multiple Weighed Dietary Records or 24-Hour Recalls. *Am J Epidemiol*. 2017;185(7):570-84. doi:10.1093/aje/kww104.
8. Tabacchi G, Amodio E, Di Pasquale M, et al. Validation and reproducibility of dietary assessment methods in adolescents: a systematic literature review. *Public Health Nutr*. 2014;17(12):2700-14. doi:10.1017/S1368890013003157.
9. Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, et al. Exploring actual nutrition by analyzing the frequency of food intake: creating a questionnaire and assessing the reliability of the method. *Disease Prevention and Health Promotion*. 1998;5:14-9. (In Russ.) Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С. и др. Изучение фактического питания с помощью анализа частоты потребления пищи: создание вопросника и оценка достоверности метода. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 1998;5:14-9.
10. Tutelyan VA, Baturin AK, Pogozheva AV, et al. Actual human nutrition. Data collection, processing and analysis ("Analysis of the state of human nutrition"). Computer program №2004610397 Registered in the Register of Computer Programs on 09.02.2004. (In Russ.) Тутьельян В.А., Батурин А.К., Погожева А.В. и др. Фактическое питание человека. Сбор, обработка и анализ данных ("Анализ состояния питания человека"). Программа для ЭВМ №2004610397. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 09.02.2004.
11. PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study). (In Russ.) Официальный сайт Международного проспективного эпидемиологического исследования городского и сельского населения. <https://www2.phri.ca/pure/>.
12. Teo K, Chow CK, Vaz M, et al. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*. 2009;158(1):1-7. e1. doi:10.1016/j.ahj.2009.04.019.
13. Skurikhin IM, Tutelyan VA. Chemical composition of Russian food products: a reference book. M.: DeLi print, 2002. p. 237. (In Russ.) Скурихин И.М., Тутьельян В.А. Химический состав российских продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи принт, 2002. с. 237. ISBN: 5-94343-028-8.
14. Technical regulations of the Customs Union "Food products in terms of labeling" (TR 022/2011). (In Russ.) Технический регламент Таможенного союза "Пищевая продукция в части ее маркировки" (ТР 022/2011).
15. Karamnova NS, Izmailova OV, Kalinina AM, et al. Methodological guide, for the quantitative assessment of the consumed food "Atlas of portions of food and dishes." LLC Polygraphy for Business, 2018. p. 110. (In Russ.) Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Калинина А.М. и др. Методическое пособие, по количественной оценке, потребленной пищи "Атлас порций пищевых продуктов и блюд". ООО "Полиграфия для бизнеса", 2018. с. 110. ISBN: 978-5-600-02141-9.
16. Information-analytical system "Database" Chemical composition of food products used in the Russian Federation". Official site of the Federal State Budgetary Institution "Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology". (In Russ.) Информационно-

- аналитическая система "База данных "Химический состав пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации". Официальный сайт ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии". http://web.ion.ru/food/FD_tree_grid.aspx.
17. Tutelyan VA. Chemical composition and caloric content of Russian food products: a reference book. M.: DeLi plus, 2012. p. 284. (In Russ.) Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания: справочник. М.: ДеЛи плюс, 2012. с. 284. ISBN: 978-5-905170-20-1.
18. McCance and Widdowson, s. The Composition of Foods. Sixth summary edition. Translation and general edition of Baturin AK. SPb, Profession, 2006. p. 416. (In Russ.) Химический состав и энергетическая ценность пищевых продуктов. Справочник МакКанса и Уиддоусона. Перевод и общая редакция Батурина А.К. СПб.: Профессия, 2006. с. 416. ISBN: 5-93913-101-8.
19. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4):1220S-8. doi:10.1093/ajcn/65.4.1220S.
20. Fan X. Two approaches for correcting correlation attenuation caused by measurement error: implications for research practice. *Educational and Psychological Measurement*. 2003;63(6):915-30. doi:10.1177/0013164403251319.
21. Charles EP. The correction for attenuation due to measurement error: clarifying concepts and creating confidence sets. *Psychol Methods*. 2005;10(2):206-26. doi:10.1037/1082-989X.10.2.206.
22. Bartlett JW, Frost C. Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):466-75. doi:10.1002/uog.5256.
23. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-60. doi:10.1177/096228029900800204.
24. Kinany KE, Garcia-Larsen V, Khalis M, et al. Adaptation and validation of a food frequency questionnaire (FFQ) to assess dietary intake in Moroccan adults. *Nutr J*. 2018;17(1):61. doi:10.1186/s12937-018-0368-4.
25. Palacios C, Trak MA, Betancourt J, et al. Validation and reproducibility of a semi-quantitative FFQ as a measure of dietary intake in adults from Puerto Rico. *Public Health Nutr*. 2015;18(14):2550-8. doi:10.1017/S1368980014003218.
26. Mumu SJ, Merom D, Ali L, et al. Validation of a food frequency questionnaire as a tool for assessing dietary intake in cardiovascular disease research and surveillance in Bangladesh. *Nutr J*. 2020;19(1):42. doi:10.1186/s12937-020-00563-7.
27. Vijay A, Mohan L, Taylor MA, et al. The Evaluation and Use of a Food Frequency Questionnaire Among the Population in Trivandrum, South Kerala, India. *Nutrients*. 2020;12(2):383. doi:10.3390/nu12020383.
28. Krebs-Smith SM, Heimendinger J, Subar AF, et al. Using food frequency questionnaires to estimate fruit and vegetable intake: association between the number of questions and total intakes. *J Nutr Educ*. 1995;27:80-85.
29. Liu L, Wang PP, Roebathan B, et al. Assessing the validity of a self-administered food-frequency questionnaire (FFQ) in the adult population of Newfoundland and Labrador, Canada. *Nutr J*. 2013;12:49. doi:10.1186/1475-2891-12-49.
30. Cade JE, BurleyVJ, Warm DL, et al. Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilization. *Nutr Res Rev*. 2004;17(1):5-22. doi:10.1079/NRR200370.
31. Wakai K. A review of food frequency questionnaires developed and validated in Japan. *J Epidemiol*. 2009;19(1):1-11. doi:10.2188/jea.je20081007.
32. Dehghan M, del Cerro S, Zhang X, et al. Validation of a Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire for Argentinean Adults. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37958. doi:10.1371/journal.pone.0037958.
33. Shim JS, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol Health*. 2014;36:e2014009. doi:10.4178/epih/e2014009.
34. Jackson MD, Walker SP, Younger NM, et al. (2011) Use of a food frequency questionnaire to assess diets of Jamaican adults: validation and correlation with biomarkers. *Nutr J*. 2011;10:28. doi:10.1186/1475-2891-10-28.
35. Segovia-Siapco G, Singh P, Jaceldo-Siegl K, et al. Validation of a food-frequency questionnaire for measurement of nutrient intake in a dietary intervention study. *Public Health Nutr*. 2007;10(2):177-84. doi:10.1017/S1368980007226047.
36. Cade J, Thompson R, Burley V, et al. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires — a review. *Public Health Nutr*. 2002;5(4):567-87. doi:10.1079/PHN2001318.
37. Masson LF, McNeill G, Tomany JO, et al. Statistical approaches for assessing the relative validity of a food-frequency questionnaire: use of correlation coefficients and the kappa statistic. *Public Health Nutr*. 2003;6(3):313-21. doi:10.1079/PHN2002429.
38. Molag ML, de Vries JH, Ocke MC, et al. (2007) Design characteristics of food frequency questionnaires in relation to their validity. *Am J Epidemiol*. 2007;166(12):1468-78. doi:10.1093/aje/kwm236.

Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов у здоровых добровольцев

Фитилёв С. Б.¹, Глухов Ю. Ф.², Лукьянов С. В.², Возжаев А. В.¹, Шкрёбнева И. И.¹, Казей В. И.³, Бондарева И. Б.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Москва; ²ООО «Компания «ЭЛТА». Москва; ³ООО «Экзактэ Лабс». Москва, Россия

Цель. Изучение переносимости, безопасности, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики препарата Ангипур при внутривенном введении здоровым добровольцам в однократных разовых дозах.

Материал и методы. В клиническое исследование I фазы включено 20 здоровых добровольцев мужского пола (средний возраст 30,8±7,7 лет; средняя масса тела 77,4±12,1 кг). Препарат Ангипур (0,02% концентрат для приготовления раствора для инфузий) вводился каждому добровольцу 3 дня подряд последовательно в разовых однократных дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг. Добровольцы были разделены на 6 групп (1, 1, 3, 5, 5, 5), каждая последующая группа набиралась только после завершения исследования добровольцами предыдущей группы. Оценивались частота и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), основные ФК параметры препарата Ангипур и его антиагрегационная активность методом импедансной агрегатометрии.

Результаты. По данным клинического и лабораторного мониторинга в исследовании не зарегистрировано НЯ средней тяжести или тяжелых, серьезных НЯ. Всего зафиксировано 6 НЯ легкой степени тяжести у 4 добровольцев. Для 4 НЯ (незначительные отклонения в общем анализе крови и эпизод носового кровотечения) причинно-следственная связь с препаратом Ангипур была классифицирована как возможная и для 1 НЯ (слабо положительная реакция на скрытую кровь в кале) — как вероятная. Определены основные ФК параметры препарата Ангипур после однократного внутривенного введения доз 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг: C_{max} — 12,44±4,689, 46,10±14,295, 92,48±33,896 нг/мл; V_d — 304,01±55,300, 299,67±64,244, 252,96±47,790 л; $T_{1/2}$ — 6,72±1,290, 6,84±2,341, 6,06±2,287 ч; Cl — 32,19±6,919, 32,29±8,357, 31,55±10,113 л/ч, соответственно. Выявлена прямая пропорциональная зависимость (линейность ФК) параметров C_{max} , AUC_{0-1} и $AUC_{0-\infty}$ от величины дозы. Установлено дозозависимое снижение степени и площади под кривой аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоци-

тов в период от 15 мин до 2-4 ч после введения препарата Ангипур в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг.

Заключение. В клиническом исследовании I фазы показана хорошая переносимость здоровыми добровольцами последовательного однократного внутривенного введения препарата Ангипур в дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг, охарактеризованы его основные ФК параметры, продемонстрировано дозозависимое антиагрегантное действие.

Ключевые слова: ангипур, 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-диона гидрохлорид, здоровые добровольцы, фармакокинетика, безопасность, импедансная агрегатометрия.

Отношения и деятельность. Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В. являются сотрудниками ООО «Компания «ЭЛТА». Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Компания «ЭЛТА».

Поступила 25/08-2021

Рецензия получена 15/10-2021

Принята к публикации 04/11-2021



Для цитирования: Фитилёв С. Б., Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В., Возжаев А. В., Шкрёбнева И. И., Казей В. И., Бондарева И. Б. Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов у здоровых добровольцев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3033. doi:10.15829/1728-8800-2022-3033

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Тел.: +7 (910) 426-32 -80

[Фитилёв С. Б. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, академик РАЕН, ORCID: 0000-0001-8395-419X, Глухов Ю. Ф. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-1266-6040, Лукьянов С. В. — д.м.н., зам. генерального директора по медико-фармацевтическим разработкам, ORCID: 0000-0002-6004-5791, Возжаев А. В.* — д.фарм.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-2687-5986, Шкрёбнева И. И. — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Казей В. И. — к.б.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2032-6289, Бондарева И. Б. — д.б.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-8436-8931].

Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an original glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in healthy volunteers: results of the clinical trial

Fitilev S. B.¹, Glukhov Yu. F.², Lukyanov S. V.², Vozzhaev A. V.¹, Shkrebneva I. I.¹, Kazei V. I.³, Bondareva I. B.¹¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²LLC ELTA Company. Moscow; ³LLC Exacte Labs. Moscow, Russia

Aim. To study the tolerability, safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics of single intravenous infusions of Angipur in healthy male volunteers.

Material and methods. The Phase I trial included 20 healthy male volunteers (mean age, 30,8±7,7 years; mean body weight, 77,4±12,1 kg). Angipur (0,02% concentrate for solution for infusion) was administered to every subject in single doses 0,015, 0,05, 0,09 mg/kg for 3 consecutive days. Volunteers were divided in 6 groups (1, 1, 3, 5, 5, 5); every following group was recruited only after the previous one finished the study. The following were assessed: rate and severity of adverse events (AEs), key PK parameters of Angipur and its antiplatelet activity by impedance aggregometry.

Results. No moderate or severe AEs, as well as no serious AEs were reported according to obtained data of clinical and laboratory monitoring of healthy subjects. Totally 6 mild AEs were registered in 4 subjects. Four AEs (mild hematological deviations and episode of nose bleed) were classified as possibly related to study drug and 1 AE (positive fecal occult blood test) — probably related. Key PK parameters of Angipur in single intravenous doses 0,015, 0,05 и 0,09 mg/kg were determined as follows: C_{max} — 12,44±4,689, 46,10±14,295, 92,48±33,896 ng/ml; V_d — 304,01±55,300, 299,67±64,244, 252,96±47,790 l; $T_{1/2}$ — 6,72±1,290, 6,84±2,341, 6,06±2,287 h; Cl — 32,19±6,919, 32,29±8,357, 31,55±10,113 l/h, respectively. Dose proportionality (linear PK) for parameters C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ was established. Dose-dependent reduction of ADP-induced platelet aggregation degree and area under curve was revealed at period of 15 min to 2-4 h after Angipur infusion in doses 0,05 and 0,09 mg/kg.

Conclusion. Results of phase I clinical trial demonstrated good tolerability of single intravenous infusions of Angipur (0,015, 0,05 и 0,09

mg/kg) in healthy subjects. We determined key PK parameters and indicated dose-dependent antiplatelet activity of Angipur.

Keywords: Angipur, 3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-7-(thietan-3-yl)-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione hydrochloride, healthy subjects, pharmacokinetics, safety, impedance aggregometry.

Relationships and Activities. Glukhov Yu. F., Lukyanov S. V. are employees of LLC ELTA Company. The remaining authors declare no potential conflict of interest. The study was financially supported by the LLC ELTA Company.

Fitilev S. B. ORCID: 0000-0001-8395-419X, Glukhov Yu. F. ORCID: 0000-0002-1266-6040, Lukyanov S. V. ORCID: 0000-0002-6004-5791, Vozzhaev A. V.* ORCID: 0000-0002-2687-5986, Shkrebneva I. I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Kazei V. I. ORCID: 0000-0003-2032-6289, Bondareva I. B. ORCID: 0000-0002-8436-8931.

*Corresponding author: alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 25/08-2021

Revision Received: 15/10-2021

Accepted: 04/11-2021

For citation: Fitilev S. B., Glukhov Yu. F., Lukyanov S. V., Vozzhaev A. V., Shkrebneva I. I., Kazei V. I., Bondareva I. B. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an original glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in healthy volunteers: results of the clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3033. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3033

АД — артериальное давление, АДФ — аденозиндифосфат, АФС — активная фармацевтическая субстанция, в/в — внутривенно, ГП — гликопротеиновый, ИП — исследуемый препарат, НЯ — нежелательное явление, ФД — фармакодинамика, ФК — фармакокинетика, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, AUC — площадь под кривой, CTCAE 4.03 — Common terminology criteria for adverse events, общие терминологические критерии для нежелательных явлений.

Ключевые моменты

- Проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование I фазы по изучению безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата Ангипур из группы непептидных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов.
- Показана хорошая переносимость здоровыми добровольцами последовательного однократного внутривенного введения препарата Ангипур в дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг, определены основные фармакокинетические параметры, показано дозозависимое антиагрегантное действие посредством метода импедансной агрегатометрии.
- Полученные пилотные данные по безопасности, фармакокинетики и фармакодинамике препарата Ангипур позволили разработать дизайн проводимого в настоящего время клинического исследования II фазы.

Key messages

- An open-label non-randomized phase I clinical trial was conducted to study the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the original non-peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Angipur.
- Favorable tolerability in healthy volunteers of single intravenous administration of Angipur at doses of 0,015, 0,05 and 0,09 mg/kg was shown; the main pharmacokinetic parameters were determined; dose-dependent antiplatelet activity was shown by impedance aggregometry.
- Obtained pilot data on safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of Angipur made it possible to develop the design of ongoing phase II clinical trial.

Введение

Антиагрегантная терапия является краеугольным камнем в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, т.к. существенно снижает риск атеротромбоза. Современный арсенал антитромбоцитарных препаратов представлен несколькими фармакологическими группами с разными механизмами действия и особенностями клинического применения [1].

Ингибиторы гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов являются наиболее быстрыми и мощными антиагрегантами, т.к. их механизм действия заключается в торможении общего конечного этапа агрегации тромбоцитов — связывания ГП IIb/IIIa рецепторов с RGD трипептидом (аргинин-глицин-аспарагиновая кислота) молекулы фибриногена, что препятствует образованию фибриногеновых мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Блокада ГП IIb/IIIa рецепторов предотвращает агрегацию тромбоцитов, вызванную тромбином, тромбоксаном A₂, коллагеном и адреналином [2, 3].

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов показано, главным образом, при коронароангиопластике высокого риска: массивный или тотальный тромбоз коронарной артерии, острый тромбоз стента, дистальная эмболизация коронарного русла (отсутствие или недостаточность перфузии миокарда, несмотря на успешное восстановление антеградного кровотока в эпикардальной артерии) [4]. В частности, синдром замедленного кровотока или отсутствия кровотока (англ. “slow-/no-reflow syndrome”) является опасным и распространенным осложнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Применение ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов — эффективный медикаментозный метод лечения данного осложнения, имеющий серьезную доказательную базу [5, 6].

Доступные в настоящее время ингибиторы ГП IIb/IIIa рецепторов включают абиксимаб и руциромаб (Fab-фрагменты моноклональных антител), эптифибатид (циклический гептапептид) и тирофибан (непептидный низкомолекулярный препарат) [4].

Однако применение моноклональных антител ассоциируется с высоким риском кровотечения (необратимое антитромбоцитарное действие), развитием иммунозависимой тромбоцитопении и аллергическими реакциями вследствие образования антихимерных антител. У эптифибатиды кровоточивость и другие побочные эффекты выражены меньше (обратимое антитромбоцитарное действие), однако описаны иммуногенность и тромбоцитопения [7, 8]. Непептидный препарат тирофибан характеризуется более благоприятным профилем безопасности в контексте риска кровотечений и тромбоцитопении (при меньшей стои-

мости) [9, 10]. Именно данный препарат является единственным непептидным ингибитором ГП IIb/IIIa-рецепторов, доступным с недавнего времени в России (зарегистрирован в ноябре 2020г).

Отечественных химиосинтетических ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов на сегодняшний день не существует. Большинство современных антиагрегантов другого механизма действия также импортируется из-за рубежа, что сопряжено с достаточно высокими затратами, поэтому разработка, изучение и внедрение новых антитромбоцитарных средств российского производства является важной задачей в решении проблемы тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в России.

Ангипур (ООО “Компания “ЭЛТА”, Россия) представляет собой оригинальный антитромбоцитарный низкомолекулярный лекарственный препарат из группы непептидных ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов, полученный путем химического синтеза. На кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России была синтезирована субстанция 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид (патент RU 2404181 C1 от 02.06.2009) и на ее основе разработан препарат Ангипур в лекарственной форме — 0,02% концентрат для приготовления раствора для инфузий. Данное торговое название зарегистрировано 05.12.2018г (идентификационный номер 686292).

На базе ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России были проведены доклинические исследования активной фармацевтической субстанции (АФС) Ф-168) и лекарственного препарата Ангипур, в которых изучены фармакологические и токсикологические свойства [11–13]. В результате исследований АФС Ф-168 в условиях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что механизм ее антиагрегантного действия сложный, преимущественно связанный с блокированием ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Было продемонстрировано прямое дозозависимое связывание АФС Ф-168 с интегринами CD41a и CD61 ГП IIb/IIIa рецепторов. Полученные данные изучения острой и хронической токсичности позволили отнести препарат к классу малотоксичных веществ [14]. Результаты доклинических исследований стали основанием для проведения клинического исследования I фазы препарата Ангипур у здоровых добровольцев № 01/17-ELTA, которое было одобрено Минздравом России (разрешение № 566 от 13.11.2018).

Цель исследования — изучение переносимости, безопасности, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) препарата Ангипур (0,02% концентрата для приготовления раствора для ин-

фузий) при внутривенном (в/в) введении здоровым добровольцам в однократных разовых дозах 0,015 мг/кг, 0,05 мг/кг и 0,09 мг/кг.

Материал и методы

На клинической базе кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” — в ГБУЗ г. Москвы “Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы” — было проведено открытое нерандомизированное клиническое исследование I фазы по изучению переносимости, безопасности, ФД и ФК препарата Ангипур при в/в введении здоровым добровольцам.

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013г), Федеральным законом РФ “Об обращении лекарственных средств” № 61-ФЗ от 12.04.2010, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика”, Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н “Об утверждении правил надлежащей клинической практики”.

Набор добровольцев в исследование осуществлялся поэтапно с делением на 6 групп и с последовательным увеличением числа добровольцев в группе: 1, 1, 3, 5, 5, 5. Каждая последующая группа набиралась только после завершения исследования добровольцами предыдущей группы. Такой дизайн допускается согласно британскому и европейскому руководствам по исследованиям, проводимым впервые у человека, в случае, если исследуемый препарат является низкомолекулярным химическим соединением, не является высокотоксичным и имеет короткий период полувыведения [15, 16]. При этом были соблюдены необходимые условия: наличие “сигнальных” добровольцев и последовательная оценка безопасности.

Исследуемый препарат (ИП) Ангипур (0,02% концентрат для приготовления раствора для инфузий) в разведении физиологическим раствором натрия хлорида 0,9% (в соотношении 1:1) вводился каждому добровольцу 1 раз/сут. утром 3 дня подряд в/в с помощью перфузора в течение 15 мин последовательно в разовых однократных дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг, что, с учетом разведения, составляло 0,15, 0,5 и 0,9 мл/кг готового раствора ИП, соответственно.

Критериями включения в исследование были:

- мужской пол;
- возраст 18–45 лет;
- индекс массы тела 18,5–28 кг/м²;
- верифицированный диагноз “здоров” по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования;

• наличие письменного информированного согласия добровольца на участие в исследовании, согласно действующему законодательству.

Основными критериями не включения в исследование являлись: отягощенный аллергологический анамнез; непереносимость действующего вещества или вспомогательных компонентов исследуемого препарата; наличие в анамнезе заболеваний системы крови, хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нервной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек; хирургические вмешательства на

желудочно-кишечном тракте в анамнезе; острые инфекционные заболевания за <4 нед. до начала исследования; отклонения от физиологической нормы данных параметров жизненно-важных функций — артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы (ЭКГ) и лабораторных анализов; прием лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени; алкоголизм, наркомания, токсикомания, положительный анализ мочи на содержание наркотических и психотропных веществ.

На основании представленных выше критериев отбора по результатам скринингового обследования в исследование было включено 20 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 19–44 лет (средний возраст $30,8 \pm 7,7$ лет) с массой тела 59–95 кг (в среднем, $77,4 \pm 12,1$ кг). Все участники полностью прошли все процедуры исследования и завершили его согласно протоколу.

Оценку безопасности (количество, тяжесть нежелательных явлений (НЯ), их связь с ИП) проводили по данным клинического (жалобы, результаты физикального осмотра по системам органов, состояние жизненно-важных функций), инструментального (ЭКГ в 12-ти отведениях) и лабораторного (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ коагулограммы, анализ кала на скрытую кровь) мониторинга.

Критериями непереносимости ИП были: возникновение аллергической или псевдоаллергической реакции, большого или умеренного кровотечения, тромбоцитопении IV ст. или тромбоцитопении III ст. с кровотечением, другого НЯ $\geq$ III ст. тяжести по критериям СТСАЕ 4.03 (Common terminology criteria for adverse events — “Общие терминологические критерии для нежелательных явлений”) или серьезных НЯ, связанных с введением препарата.

В исследовании изучались следующие *фармакокинетические параметры*:

- $C_{\max}$ (нг/мл) — максимальная концентрация;
- AUC_{0-t} (нг×ч/мл) — площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента (т.е. от начала введения) до последнего момента измерения;
- $AUC_{0-\infty}$ (нг×ч/мл) — площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого момента (т.е. от начала введения) с экстраполяцией до бесконечности;
- V_d (л) — объем распределения;
- $T_{1/2}$ (ч) — период полувыведения;
- k_{el} (1/ч) — константа скорости элиминации;
- Cl (л/ч) — общий (плазменный) клиренс;
- MRT (mean residence time) (ч) — среднее время удержания препарата.

Все ФК параметры были рассчитаны индивидуально для каждого здорового добровольца с помощью некомпартментного метода на основании его данных время—концентрация препарата в крови с использованием фактических значений времени взятия образцов крови, собранных до начала введения и в следующие временные точки после окончания в/в введения каждой дозы ИП: через 1, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 7, 9, 12 ч.

Определение концентрации ИП в плазме крови проводили в биоаналитической лаборатории ООО “Экзакт Лабс” методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/

Таблица 1

НЯ, зарегистрированные после однократного в/в введения препарата Ангипур здоровым добровольцам (n=20) в изучаемых дозах

НЯ	n (%)	Доза*, мг/кг	Степень тяжести	Связь с препаратом
Увеличение скорости оседания эритроцитов	1 (5)	0,05	легкая	возможная
Снижение содержания гемоглобина	1 (5)	0,015	легкая	возможная
Снижение гематокрита	1 (5)	0,05	легкая	возможная
Местная реакция на фиксирующий пластырь	1 (5)	0,05	легкая	не подлежит классификации
Носовое кровотечение	1 (5)	0,05	легкая	возможная
Положительная реакция на скрытую кровь в кале	1 (5)	0,09	легкая	вероятная

Примечание: * — НЯ считалось относящимся к определенной дозе ИП, если оно развилось в течение суток после введения этой дозы и до введения следующей дозы. НЯ — нежелательное явление.

МС). Нижний предел количественного определения для препарата Ангипур составлял 0,1 нг/мл.

Оценка ФД ИП проводилась посредством определения аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов импедансным методом с помощью агрегометра “Chrono-Log” (модель 590) на образцах цельной крови [17], собранных до начала введения и в следующие временные точки после окончания в/в введения каждой дозы ИП: через 15, 30 мин, 1, 2, 4, 7 ч. Для исследования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов использовался АДФ в конечной концентрации 5 мкМ. Запись агрегатограмм осуществлялась в течение 6 мин при постоянном перемешивании образцов (1000 об./мин) и температуре 37° С. Для количественного описания агрегации тромбоцитов применялись следующие параметры:

- степень агрегации (Amplitude, Ом) — оценивается по максимальной амплитуде агрегатограммы, которая соответствует наибольшему увеличению сопротивления (импеданса) на электроде после добавления индуктора (АДФ);
- AUC, т.е. произведение амплитуды на скорость ее достижения;
- время задержки (Lag Time, сек) — оценивается по времени, прошедшему после добавления индуктора и до начала агрегации.

Исходя из полученных данных, рассчитывалась дельта (%) ингибирования агрегации тромбоцитов на фоне введения ИП для каждого вышеуказанного параметра.

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных показателей демографических характеристик и фармакодинамических параметров использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD) при незначительных отклонениях от нормального закона распределения или медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1-Q3], если графические методы демонстрировали значительное отличие распределения значений показателя от нормального закона. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Различия между дозовыми уровнями для ФД показателей тестировались с помощью непараметрического парного критерия знаковых рангов Уилкоксона. Соотношение пропорциональности между основными ФК параметрами (AUC, C_{max}) и вводимой дозой (dose) ИП

анализировали на основе модели степенной функции (the power model: $y=a \times \text{dose}^b$, где a — константа и b — константа пропорциональности). Статистически значимыми считались различия на уровне значимости 5%.

Результаты

Оценка безопасности. На всем протяжении клинического исследования участники жалоб не предъявляли. Общее состояние добровольцев на всех визитах было удовлетворительным. Физикальное обследование по основным системам органов отклонений от нормы не выявило, за исключением местной реакции (гиперемия) на фиксирующий кубитальный катетер пластырь, развившейся у одного добровольца. Введение ИП во всех трех дозах не оказало значимого влияния на показатели систолического и диастолического АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений и температуры тела, которые оставались в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. Также инфузии ИП не оказали значимого влияния на показатели биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи и параметры ЭКГ.

В ходе исследования после в/в введения препарата Ангипур у 4 (20%) добровольцев развилось в общей сложности 6 НЯ (таблица 1). Все НЯ были классифицированы как имеющие легкую степень тяжести, не требовали отмены ИП, специального лечения и разрешились самостоятельно. 3 НЯ, возникшие у одного и того же добровольца, представляли собой клинически значимые (по оценке исследователей) отклонения показателей общего анализа крови: снижение гемоглобина со 137 до 109 г/л и гематокрита с 41,8 до 34,0%, повышение скорости оседания эритроцитов до 18 мм/ч.

Легкое носовое кровотечение, зарегистрированное у одного добровольца через 12 ч после введения ИП в дозе 0,05 мг/кг, прекратилось самостоятельно без медицинского вмешательства и больше не возобновлялось. Также только у одного добровольца была выявлена слабо положительная реак-

Таблица 2

ФК параметры препарата Ангипур
при однократном в/в введении здоровым добровольцам (n=20) в изучаемых дозах

ФК параметры	Доза	0,015 мг/кг, M±SD	0,05 мг/кг, M±SD	0,09 мг/кг, M±SD
AUC ₀₋₁ , нг×ч/мл		27,11±3,653	92,04±14,388	180,39±34,354
AUC _{0-∞} , нг×ч/мл		37,03±6,663	125,76±30,163	239,61±72,446
C _{max} , нг/мл		12,44±4,689	46,10±14,295	92,48±33,896
k _{el} , 1/ч		0,1073±0,0231	0,1109±0,03307	0,1257±0,03443
T _{1/2} , ч		6,72±1,290	6,84±2,341	6,06±2,287
Cl, л/ч		32,19±6,919	32,29±8,357	31,55±10,113
V _d , л		304,01±55,300	299,67±64,244	252,96±47,790
MRT, ч		8,94±1,678	8,93±2,762	8,18±2,798

Примечание: ФК — фармакокинетика, MRT — mean residence time (среднее время удержания препарата).

ция на скрытую кровь в кале через 24 ч после введения ИП в дозе 0,09 мг/кг, однако при повторном анализе спустя 8 дней реакция на скрытую кровь была отрицательной. Причинно-следственная связь для данного НЯ была оценена как вероятная.

Возникновение среднетяжелого или тяжелого кровотечения, тромбоцитопении IV ст. или тромбоцитопении III ст. с кровотечением, другого НЯ ≥ III ст. тяжести по критериям СТСАЕ 4.03 или серьезных НЯ у ≥ 5 добровольцев, получивших какую-либо дозу ИП, означало бы непереносимость этой дозы, и у остальных добровольцев она бы не применялась. Максимально переносимой дозой в таком случае считалась бы предыдущая доза. В проведенном исследовании ни у одного из добровольцев после введения каждой дозы ИП не отмечалось НЯ указанной выше тяжести, что позволило считать переносимость всех доз препарата хорошей.

Анализ ФК. Концентрация Ангипура в плазме крови была измерена у всех здоровых добровольцев во всех запланированных временных точках, что позволило определить основные ФК параметры ИП при однократном в/в введении (таблица 2).

Максимальная концентрация (C_{max}) ИП в плазме крови после однократного в/в введения доз 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг отмечалась через 1 мин после окончания введения. Спустя 15 мин после завершения инфузии концентрация ИП быстро снижалась с последующим медленным снижением в течение 12 ч (рисунок 1). Концентрация и площадь под кривой “концентрация–время” напрямую зависели от дозы. Другими словами, выявлена прямая пропорциональная зависимость параметров C_{max}, AUC₀₋₁ и AUC_{0-∞} от величины дозы, т.е. линейность фармакокинетики ИП, поскольку 90% доверительный интервал для коэффициента пропорциональности (b) указанных параметров содержал 1 (p=0,000).

Объем распределения (V_d) составил не <250 л, что свидетельствует об интенсивном распределении ИП в ткани и биологические жидкости организма.

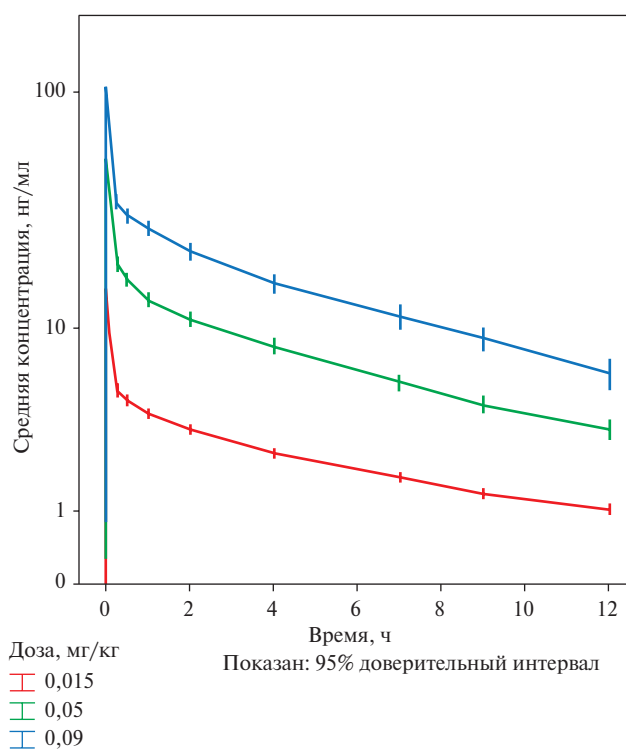


Рис. 1 Средние ФК кривые при однократном в/в введении препарата Ангипур в изучаемых дозах здоровым добровольцам (n=20) по полулогарифмической шкале. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Период полувыведения (T_{1/2}) после введения изучаемых доз был равен ~6,5 ч, а общий клиренс (Cl) препарата составил ~32 л/ч.

Анализ ФД. В рамках исследования влияния препарата Ангипур на индуцированную агрегацию тромбоцитов были изучены агрегатограммы, полученные в каждой временной точке после введения индуктора АДФ (в конечной концентрации 5 мкМ) до и после введения ИП в изучаемых дозах.

Снижение максимальной амплитуды (Amplitude) агрегатограммы (наибольшего сопротивления на электроде), характеризующей степень агрегации

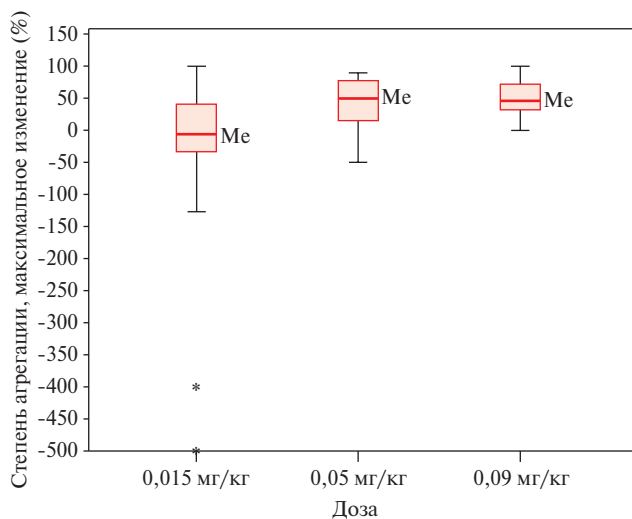


Рис. 2 Максимальное изменение (%) степени агрегации (Amplitude) после в/в однократного введения препарата Ангипур в изучаемых дозах здоровым добровольцам.

Примечание: * — наблюдения (экстремальные выбросы) со значениями, превышающими три интерквартильных размаха; Me — медиана.

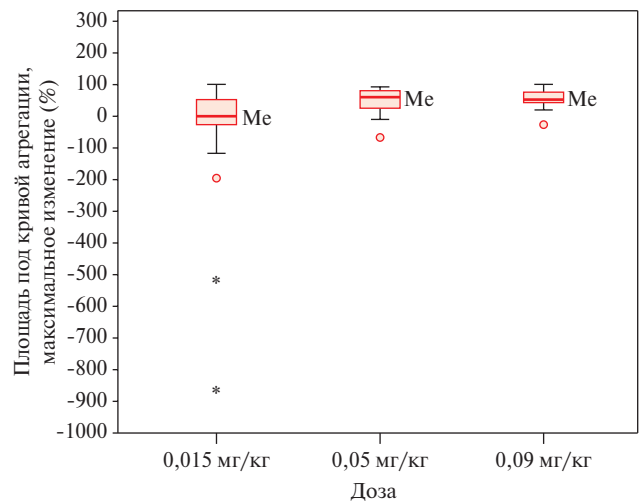


Рис. 3 Максимальное изменение (%) AUC после однократного в/в введения препарата Ангипур в изучаемых дозах здоровым добровольцам.

Примечание: * — наблюдения (экстремальные выбросы) со значениями, превышающими три интерквартильных размаха; ° — наблюдения (выбросы) со значениями, лежащими в диапазоне от 1,5 до 3 интерквартильных размахов; Me — медиана.

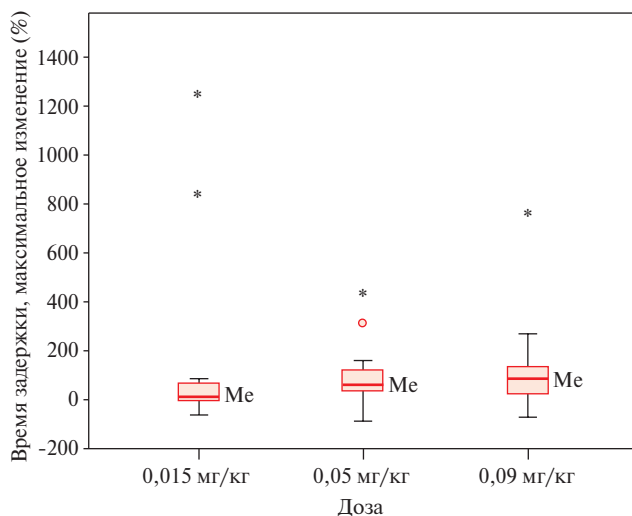


Рис. 4 Максимальное изменение (%) времени задержки агрегации (Lag Time) после однократного в/в введения препарата Ангипур в изучаемых дозах здоровым добровольцам.

Примечание: * — наблюдения (экстремальные выбросы) со значениями, превышающими три интерквартильных размаха; ° — наблюдения (выбросы) со значениями, лежащими в диапазоне от 1,5 до 3 интерквартильных размахов; Me — медиана.

тромбоцитов, было зафиксировано в период от 15 мин до 2-4 ч после введения ИП в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг. Максимальное снижение степени агрегации (по снижению максимальной амплитуды) составляло, в среднем, 51,79% и наблюдалось после введения препарата в дозе 0,09 мг/кг (рисунок 2). После введения ИП в дозе 0,05 мг/кг оно было в среднем несколько меньше (42,60%), но статистически не отличалось (медианы 47,73 и 50,00%, соответственно). Максимальное снижение степени

агрегации после введения препарата Ангипур в дозе 0,015 мг/кг было статистически значимо меньше, чем после его введения в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг (непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p=0,015$ и $p=0,006$, соответственно).

Снижение AUC агрегации тромбоцитов имело место также в период от 15 мин до 2-4 ч после введения ИП в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг. Максимальное снижение данного показателя составляло, в среднем, 54,13% после введения ИП в дозе 0,09 мг/кг. После введения ИП в дозе 0,05 мг/кг оно было, в среднем, меньше — 45,71%, но статистически не отличалось (медианы 52,24% и 57,68%, соответственно). При этом снижение AUC агрегации тромбоцитов после введения ИП в дозе 0,015 мг/кг было статистически значимо меньше по сравнению с дозами 0,05 и 0,09 мг/кг (непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона, $p=0,031$ и $p=0,005$, соответственно) (рисунок 3).

Увеличение времени задержки агрегации тромбоцитов (Lag Time) было зарегистрировано в период от 15 мин до 7 ч после введения ИП в различных дозах с тенденцией к увеличению максимального замедления агрегации для дозы 0,09 мг/кг (рисунок 4). Соответственно, именно при введении этой дозы наблюдалось максимальное повышение данного параметра — в среднем, на 123,45% (медиана 83,90%). После введения ИП в меньших дозах время задержки увеличивалось максимально на 89,68% (доза 0,05 мг/кг) и 119,4% (доза 0,015 мг/кг), однако статистически не отличалось (медианы 61,63 и 11,15%, соответственно).

Таким образом, ИП в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг вызывал дозозависимое снижение степени и пло-

шадя под кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в период от 15 мин до 2-4 ч после его введения.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе данного клинического исследования, можно сделать вывод о хорошей переносимости препарата Ангипур при однократном в/в введении здоровым добровольцам. Самочувствие участников в ходе всего исследования было хорошим, жалоб не возникло. По данным клинического и лабораторного мониторинга не было зарегистрировано состояний, соответствующих установленным критериям непереносимости, а также НЯ средней тяжести или выше. При этом необходимо отметить, что было зафиксировано несколько НЯ легкой степени тяжести, для которых причинно-следственная связь с ИП была классифицирована как возможная или вероятная.

У одного добровольца после введения исследуемого препарата имело место клинически значимое снижение гемоглобина, гематокрита и повышение скорости оседания эритроцитов. Альтернативной причиной данных отклонений могла быть индивидуальная реакция на частые заборы крови с установкой кубитального катетера на трое сут. Также у одного добровольца отмечалась слабо положительная проба на скрытую кровь в кале через сут. после введения максимальной изучаемой дозы (0,09 мг/кг). Здесь следует отметить, что данный анализ проводился иммунохроматографическим методом, который, с одной стороны отличается хорошими показателями чувствительности и специфичности, но с другой — может давать ложноположительные результаты по ряду причин [18, 19]. Нельзя не выделить и единственный случай легкого кратковременного носового кровотечения, зафиксированного у добровольца после введения ИП в дозе 0,05 мг/кг. При этом данное НЯ развилось спустя 12 ч после инфузии, когда концентрация препарата в плазме крови была уже низкой. В любом случае, описанные выше возможные нарушения гемостаза требуют особого внимания при дальнейшей разработке ИП.

Результаты исследования также позволили впервые охарактеризовать ФК профиль препарата Ангипур, что необходимо для разработки режима дозирования в дальнейших фазах клинических исследований. Интересно, что по ФК у здоровых добровольцев Ангипур близок к тирофибану, который также относится к низкомолекулярным миметическим ингибиторам ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. При этом Ангипур имеет несколько больший объем распределения и период полувыведения по сравнению с тирофибаном [20].

Для оценки ингибирующего действия ИП на агрегацию тромбоцитов у здоровых субъектов

использовался метод электронного импеданса. Данный метод отличается от других тем, что агрегация происходит не в объеме жидкой среды образца, а на поверхности электродов, тем самым моделируя образование слоя тромбоцитов на поврежденном участке ткани, что приближает методику к условиям *in vivo*. Кроме того, метод импедансной агрегатометрии способен быстро определять параметры индуцированной агрегации тромбоцитов [21, 22]. В настоящем исследовании удалось выявить дозозависимое ингибирующее действие препарата Ангипур на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в дозах 0,05 и 0,09 мг/кг. При этом статистически значимые результаты показаны по двум параметрам агрегации (Amplitude и AUC) из трех, подвергшихся анализу.

Говоря в целом о количественных методах изучения агрегационной способности тромбоцитов, следует отметить их разнообразие (турбидиметрический метод Борна и О'Брайена, метод флуктуаций светопропускания З.А. Габбасова, электронно-импедансный метод, люминесцентная агрегатометрия и др.). Однако ни один из перечисленных методов не является унифицированным и стандартизированным, лишенным недостатков. В частности, результаты используемого в настоящем исследовании метода импедансной агрегатометрии могут варьировать в зависимости от количества тромбоцитов и гематокрита. Кроме того, результаты различных методик не всегда коррелируют между собой и, что особенно важно, с клиническими исходами. По этим причинам клиническая практическая ценность исследования агрегации тромбоцитов для контроля эффективности антиагрегантной терапии находится под вопросом [17, 21, 22].

Завершая обсуждение проведенного клинического исследования, важно отметить, что пилотные данные по безопасности, ФК и ФД препарата Ангипур у человека позволили разработать дизайн последующего клинического исследования II фазы (пациенты с острым коронарным синдромом), которое продолжается в настоящее время [23].

Заключение

Результаты проведенного клинического исследования I фазы применения препарата Ангипур (0,02% концентрат для приготовления раствора для инфузий) в однократных последовательных дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг на здоровых добровольцах:

- продемонстрировали безопасность и переносимость в/в введения препарата в изучаемых дозах;
- позволили определить основные ФК параметры препарата и выявить линейность его ФК;
- подтвердили показанное в доклинических исследованиях дозозависимое антиагрегантное действие препарата посредством метода импедансной агрегатометрии.

Отношения и деятельность. Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В. являются сотрудниками ООО “Компания “ЭЛТА”. Остальные авторы заявляют об отсутствии

потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО “Компания “ЭЛТА”.

Литература/References

- Zyrjanov SK, Ushkalova EA. Clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: LLC “Medical Information Agency”, 2021. p. 432. (In Russ.) Зырянов С. К., Ушкалова Е. А. Клиническая фармакология сердечно-сосудистых средств. Москва: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2021. 432 с. ISBN: 978-5-9986-0441-6.
- Xie Z, Cao C, Feng S, et al. Progress in the research of GPIIb/IIIa antagonists. Future Med Chem. 2015;7(9):1149-71. doi:10.4155/fmc.15.53.
- Jamasbi J, Ayabe K, Goto S, et al. Platelet receptors as therapeutic targets: Past, present and future. Thromb Haemost. 2017;117(7):1249-57. doi:10.1160/TH16-12-0911.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russ J Cardiol. 2019;8(8):151-226. (In Russ.) Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;8(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AM. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. Ration Pharmacother Cardiol. 2020;15(6):918-27. (In Russ.) Терещенко А. С., Меркулов Е. В., Самко А. Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):918-27. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927.
- Tscharre M, Michelson AD, Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020;25(3):191-200. doi:10.1177/1074248419899314.
- Graidis C, Golias C, Dimitriadis D, et al. Eptifibatide-induced acute profound thrombocytopenia: a case report. BMC Res Notes. 2014;7:107. doi:10.1186/1756-0500-7-107.
- Greinacher A, Fierl B, Zinke H, et al. Megakaryocyte impairment by eptifibatide-induced antibodies causes prolonged thrombocytopenia. Blood. 2009;114(6):1250-3. doi:10.1182/blood-2009-02-203034.
- Valgimigli M, Tebaldi M. Safety evaluation of tirofiban. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(5):801-19. doi:10.1517/14740338.2010.507189.
- King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. Vascu Pharmacol. 2016;78:10-6. doi:10.1016/j.vph.2015.07.008.
- Smirnova LA, Spasov AA, Haliullin FA, et al. Biopharmaceutical study of an injectable dosage form of a new antiplatelet substance 3-methyl-8-(piperazine-1-yl)-7-(thietane-3-yl)-1-ethyl-1 H-purine-2,6(3H,7H)-dione hydrochloride. Chemical and Pharmaceutical Journal. 2021;55(1):16-8. (In Russ.) Смирнова Л. А., Спасов А. А., Халиуллин Ф. А. и др. Биофармацевтическое исследование инъекционной лекарственной формы нового антиагрегантного вещества 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1 H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорида. Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(1):16-8. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-1-16-18.
- Smirnova LA, Rjabuha AF, Abramov OK, et al. Quantitative determination of angipur substance in blood plasma by HPLC with fluorescence detection. Chemical and Pharmaceutical Journal. 2021;55(2):60-4. (In Russ.) Смирнова Л. А., Рябуха А. Ф., Абрамов О. К. и др. Количественное определение субстанции ангипур в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(2):60-4. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-2-60-64.
- Haliullin FA, Spasov AA, Kucherjavenko AF, et al. Angipur is a domestic antithrombotic agent. Kardiologicheskij Vestnik. 2020;15(S):17-8. (In Russ.) Халиуллин Ф. А., Спасов А. А., Кучерявенко А. Ф. и др. Ангипур — отечественное анти-тромботическое средство. Кардиологический вестник. 2020;15(S):17-8.
- Berezovskaja IV. Classification of chemicals according to the parameters of acute toxicity in parenteral methods of administration. Chemical and Pharmaceutical Journal. 2003;37(3):32-4. (In Russ.) Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):32-4. doi:10.30906/0023-1134-2003-37-3-32-34.
- The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidelines for Phase I clinical trials 2018 edition. 2018. Available on: <https://www.abpi.org.uk/publications/guidelines-for-phase-i-clinical-trials-2018-edition/>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 2017. Available on: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf.
- Stoljar MA, Ol'hovskij IA. Diagnostic value of determination of platelet aggregation activity by impedance measurement. Bulletin of the Laboratory Service. 2012;15(15):27-42. (In Russ.) Столяр М. А., Ольховский И. А. Диагностическое значение определения агрегационной активности тромбоцитов методом импедансометрии. Бюллетень лабораторной службы. 2012;15(15):27-42.
- Nikitina AV, Akinshina YA, Nishchakova NE, et al. Immuno-chromatographic test for detection of fecal occult blood. Klin Lab Diagn. 2019;64(9):536-40. (In Russ.) Никитина А. В., Акиншина Ю. А., Нищачкова Н. Е. и др. Иммунохроматографический тест для выявления скрытой крови в кале. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(9):536-40. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-9-536-540.
- Kościniak-Merak B, Radosavljević B, Zajac A, et al. Faecal Occult Blood Point-of-Care Tests. J Gastrointest Cancer. 2018;49(4):402-5. doi:10.1007/s12029-018-0169-1.
- Kondo K, Umemura K. Clinical pharmacokinetics of tirofiban, a nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist: comparison with the monoclonal antibody abciximab. Clin Pharmacokinet. 2002;41(3):187-95. doi:10.2165/00003088-200241030-00003.
- Bazaev IA, Przhijalgovskaja AV, Rudenko PA, et al. Modern methods of measuring blood clotting parameters. Medical equipment. 2015;3:9-13. (In Russ.) Базаев И. А., Пржижальговская А. В., Руденко П. А. и др. Современные методы измерения параметров свертываемости крови. Медицинская техника. 2015;3:9-13.

22. Hvas A-M, Grove EL. Platelet Function Tests: Preanalytical Variables, Clinical Utility, Advantages, and Disadvantages. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2017;1646:305-20. doi:10.1007/978-1-4939-7196-1_24.
23. № 02/19-ELTA "Multicenter randomized single-blind clinical study of dosage regimen, efficacy and safety of Angipur (0,02% concentrate for solution for infusion) compared to eptifibatide (solution for intravenous infusion) in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting". State register of medicines. 2021. (In Russ.) № 02/19-ELTA "Многоцентровое рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности препарата Ангипур (концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,02%) в сравнении с препаратом эптифибатид (раствор для внутривенного введения) у больных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST ЭКГ при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике высокого риска со стентированием". Госреестр лекарственных средств. 2021. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=762c3c7b-5576-4f01-a0ae-bee787d76d05&CIPermGUID=8E940830-13CC-43F7-8310-BF3CD867D20F>. (дата обращения 25.08.2021).

Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19

Саютина Е. В.^{1,2}, Буторова Л. И.³, Туаева Е. М.¹, Осадчук М. А.¹, Шамуилова М. М.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском, пожилые люди с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также лица с артериальной гипертензией и семейной гиперхолестеринемией более восприимчивы к развитию тяжелой формы новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease-2019). Такие пациенты, вероятно, будут подвержены повышенному долгосрочному атеротромботическому риску после перенесенного COVID-19. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) не только играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ССЗ, но и ответственна за проникновение вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) в клетки органов-мишеней и развитие инфекции. Учитывая, что блокаторы РААС и статины повышают экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, первоначально высказывались опасения относительно их возможного неблагоприятного влияния на течение COVID-19. Однако в настоящее время мы располагаем данными крупных, в т.ч. рандомизированных клинических исследований и метаанализов, подтверждающих органопротективные эффекты блокаторов РААС и статинов за счет уменьшения выраженности воспалительного процесса и фибротических из-

менений в тканях. В рамках обзора предпринята попытка оценить потенциальную роль этих препаратов в ведении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и их влияние на развитие осложнений заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), системное воспаление, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, статины, блокаторы РААС.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/01-2022

Рецензия получена 12/02-2022

Принята к публикации 22/02-2022



Для цитирования: Саютина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А., Шамуилова М. М. Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3195. doi:10.15829/1728-8800-2022-3195

Place of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the treatment of cardiovascular patients in the context of COVID-19 pandemic

Sayutina E. V.^{1,2}, Butorova L. I.³, Tuaeve E. M.¹, Osadchuk M. A.¹, Shamuilova M. M.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ³S. M. Kirov Military Medical Academy. Moscow, Russia

Patients at high cardiovascular risk, older people with cardiovascular comorbidities, as well as those with hypertension and familial hypercholesterolemia are more susceptible to severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Such patients are likely to be at increased long-term atherothrombotic risk after COVID-19. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) not only plays a key role in the development and progression of cardiovascular diseases, but is also responsible for the penetration of the Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2) into the cells of target organs and the development of infection. Given that RAAS inhibitors and statins increase the expression of angiotensin-converting enzyme type 2

receptors, concerns were initially raised about their possible adverse effect on COVID-19 course. However, at present, we have data from large-scale, including randomized clinical trials and meta-analyses, confirming the organ protective effects of RAAS inhibitors and statins by reducing the inflammation severity and fibrosis in tissues. The review attempted to assess the potential role of these drugs in the management of SARS-CoV-2-infected patients and their impact on the development of complications.

Keywords: coronavirus disease 2019 (COVID-19), systemic inflammation, cardiovascular risk, hypertension, hypercholesterolemia, statins, RAAS inhibitors.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 493400@gmail.com

Тел.: 8 (963) 695-14-05

[Саютина Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, доцент кафедры «Терапия, клиническая фармакология и скорая медицинская помощь», ORCID: 0000-0001-9611-5096, Буторова Л. И. — к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, ORCID: 0000-0003-4689-2844, Туаева Е. М. — к.м.н., ассистент кафедры «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6542-2277, Осадчук М. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Поликлиническая терапия» ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-0485-6802, Шамуилова М. М. — д.м.н., профессор кафедры «Терапия, клиническая фармакология и скорая медицинская помощь», ORCID: 0000-0003-3311-0962].

Relationships and Activities: none.

Sayutina E. V.* ORCID: 0000-0001-9611-5096, Butorova L. I. ORCID: 0000-0003-4689-2844, Tuaeve E. M. ORCID: 0000-0002-6542-2277, Osadchuk M. A. ORCID: 0000-0003-0485-6802, Shamuilova M. M. ORCID: 0000-0003-3311-0962.

*Corresponding author:
493400@gmail.com

Received: 26/01-2022

Revision Received: 12/02-2022

Accepted: 22/02-2022

For citation: Sayutina E. V., Butorova L. I., Tuaeve E. M., Osadchuk M. A., Shamuilova M. M. Place of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the treatment of cardiovascular patients in the context of COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3195. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3195

АГ — артериальная гипертензия, АП — ангиотензин II, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 — АПФ 2 типа, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы АПФ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COOronaVirus Disease-2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хорошо известно, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с высоким кардиоваскулярным риском в большей степени подвержены тяжелому течению COVID-19 и последующему долгосрочному атеротромботическому риску с развитием фатальных осложнений. Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в данной клинической ситуации обеспечивает контроль за состоянием больного за счет органопротективных, противовоспалительных и антифибротических эффектов препаратов данных групп.

Что добавляют результаты исследования?

- Авторы обзора делают попытку оценить потенциальную роль блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в ведении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а также влияние этих препаратов на течение COVID-19 и потенциальный риск развития осложнений данного заболевания.

Key messages

What is already known about the subject?

- It is well known that patients with cardiovascular diseases, as well as those with high cardiovascular risk, are more susceptible to severe COVID-19 and subsequent long-term atherothrombotic risk with fatal complications. The use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in this clinical situation provides control over the patient's condition due to the organ protective, anti-inflammatory and antifibrotic effects of these groups of drugs.

What might this study add?

- The authors attempt to assess the potential role of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and statins in the management of SARS-CoV-2-infected patients, as well as the impact of these drugs on COVID-19 course and the potential risk of complications.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COOronaVirus Disease-2019), начавшаяся >2-х лет назад в китайской провинции Ухань, спровоцировала колоссальный по масштабам медицинский, экономический и общественно-социальный кризис. Согласно актуальным данным Университета Джонса Хопкинса (Балтимор, США) инфекцией, которую вызывает новый штамм коронавируса — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) заразилось >453 млн человек на планете, а умерли от ее последствий >6,0 млн человек [1].

COVID-19 проявляется как системное воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс макро- и микрососудистого русла с последующим запуском

каскада иммунных реакций и тромботических осложнений, что в значительной степени определяет драматические последствия для сердечно-сосудистой системы (ССС) [2].

В условиях пандемии пациенты с часто встречающейся в популяции кардиоваскулярной патологией представляют наиболее уязвимую группу риска как в отношении развития специфического поражения ССС, так и декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, особенно при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции.

Быстро накапливающиеся знания о патофизиологических механизмах развития COVID-19 указывают на ряд потенциальных мишеней для лекарственной терапии [3, 4]. Множество рандомизированных исследований посвящены изучению возможных вариантов лечения, включающих ис-

пользование противовирусных, противовоспалительных и антитромботических агентов [5]. В сложившейся ситуации достаточно рациональной представляется возможность использования препаратов, которые широко применяются в повседневной клинической практике у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Фактически существуют доказательства того, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и статины, так или иначе, контролируют ряд патофизиологических путей при развитии COVID-19 [6].

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary по ключевым словам: “COVID-19”, “systemic inflammation”, “cardiovascular risk”, “arterial hypertension”, “hypercholesterolemia”, “statins”, “RAAS blockers”, годы поиска — 2012–2021.

COVID-19 и полиморбидная кардиоваскулярная патология

Многочисленные клинические исследования последовательно демонстрируют тесную связь между наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и традиционных кардиоваскулярных факторов риска, таких как, пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет (СД), и тяжелым течением COVID-19 и высокой внутрибольничной летальностью [7].

Согласно данным, опубликованным федеральным агентством “Центр по контролю и профилактике заболеваний США” в июне 2020г, наличие ССЗ, хотя и не увеличивает вероятность заражения коронавирусной инфекцией нового типа, но определяет более тяжелое течение COVID-19 и увеличивает риск госпитализации и смерти в 6 и 12 раз, соответственно [8].

Полученные данные согласуются и с выводами отечественных исследователей, которые подтверждают, что наличие кардиоваскулярной патологии и/или факторов риска ее развития значительно повышают риски тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [9].

В одном из первых российских ретроспективных исследований были проанализированы данные 1007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары/отделения реанимации и интенсивной терапии с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Наиболее часто у пациентов отмечались АГ (56,3%), а также ожирение (26,1% пациентов) и СД 2 типа (25% больных). В 16,3% случаев у данной когорты пациентов фиксировались ишемическая болезнь сердца (ИБС) (16,3%), фибрилляция предсердий (9,3%) и инсульт в анамнезе (7,1%). В целом, ССЗ были выявлены в 61,4% случаев, причем их частота увеличивалась с возрастом, достигая 80% в группе >60 лет [10].

В апреле 2021г были опубликованы данные регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2) [11], в который было включено 5808 пациентов евразийского региона с COVID-19, 4751 (81,8%) из которых были госпитализированы, а 1057 (18,2%) получали амбулаторное лечение. В качестве сопутствующей коморбидной патологии наиболее часто были АГ — 55,41% и ожирение — 35,54% случаев. У 20,62% больных имелась ИБС, в 17,52% случаев — СД 2 типа. На долю хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек пришлось 16,3 и 7,53% случаев, соответственно.

Кроме того, было выявлено, что среди основных факторов риска статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали АГ — отношение шансов (ОШ) 3,123; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,324–4,198 ($p < 0,001$) и ожирение — ОШ 2,067; 95% ДИ: 1,558–2,743; это было особенно значимым в старшей возрастной когорте пациентов (>60 лет).

Особое внимание в регистре АКТИВ уделено наличию связи фактора полиморбидности и летального исхода у пациентов, инфицированных COVID-19. Было подчеркнуто, что всего 4,88% умерших пациентов не имели сопутствующих заболеваний, при этом в наибольшей степени с негативным прогнозом ассоциировались сочетания АГ, ИБС, ХСН и СД — ОШ 4,215; 95% ДИ: 2,784–6,382 ($p < 0,001$) [11].

Таким образом, наличие ССЗ и факторов риска их развития существенно потенцирует риск тяжелого течения и неблагоприятный прогноз при COVID-19 и требует оптимального контроля данных коморбидных состояний.

Патофизиологические механизмы сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Влияние РААС

COVID-19, в патогенезе которого большую роль играет системное воспаление, ассоциируется с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и смертельных исходов. Гипоксемия является предположительным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития осложнений со стороны CCC при COVID-19 [12]. Легочное воспаление и отек паренхимы, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, нарушают альвеолярный газообмен, тем самым приводя к дисбалансу вентиляции/перфузии и развитию гипоксемии, что не только угнетает дыхательную функцию, но и нарушает системный метаболизм и функции других жизненно важных органов, включая сердце [12]. Кроме того, чрезмерная реактивность иммунитета может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки и обусловить развитие острых коронарных синдромов [13]. “Цитокиновый шторм”, вызванный SARS-CoV-2, активизирует Т-клетки и макрофаги, которые могут



Живите долго!

- Стабильный контроль АД в течение суток^{1,2}
- Надежная защита органов-мишеней и, как следствие, снижение заболеваемости и смертности^{3,4,5,6}
- Доказанное благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен^{7,8}



1. David H.G. Smith et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. // Blood Pressure Monitoring 2003; 8: 111-117. 2. Y. Lacourciere et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. // Blood Pressure Monitoring 2004; 9: 203-210. 3. H. Takagi et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. // International Journal of Cardiology 2013; 165: 564-567. 4. G. Bakris et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. // Kidney International 2008; 74: 364-369. 5. S. Yusuf et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. The ONTARGET investigators. // N Engl J Med 2008; 358: 1547-59. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Телпрес. 7. C. Vitale et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Cardiovascular Diabetology 2005; 4: 6. 8. Y. Miura et al. Replacement of Valsartan and Candesartan by Telmisartan in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. // Diabetes Care 2005; 28: 757-758.

Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

проникать в инфицированный миокард и приводить к развитию тяжелого миокардита и последующей сердечной недостаточности [13].

Пандемия COVID-19 заставила по-новому оценить роль РААС в развитии и прогрессировании острой респираторной вирусной инфекции. Хорошо известно, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) катализирует образование ангиотензина II (АII) — пептида, обладающего мощнейшим вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительным потенциалом. АПФ 2 типа (АПФ2) ответственен за преобразование АП в ангиотензин 1-7, который, в свою очередь, характеризуется противовоспалительными, вазодилатирующим и вазопротективными свойствами [3].

Высказывается предположение, что клинические проявления COVID-19, начиная с лихорадки и вплоть до развития полиорганной недостаточности, принципиально зависят от потери функциональной активности АПФ2 в альвеолярных клетках под воздействием SARS-CoV-2. Это приводит к нарушению гомеостатического баланса РААС, способствует повышению тканевой концентрации АII и снижению уровня его физиологического антагониста ангиотензина 1-7 [14]. В такой ситуации АII вызывает апоптоз альвеолярных клеток, инициацию воспалительного процесса с высвобождением провоспалительных медиаторов и запуск “цитокинового каскада” [15] с последующим возможным развитием у пациентов высокого риска ОРДС [16]. При этом повышение уровня АII в других органах и тканях может способствовать прогрессированию системного воспаления с повреждением миокарда, почек, головного мозга и др.

Роль блокаторов РААС в лечении пациентов с COVID-19

Известно, что ингибиторы РААС повышают экспрессию рецепторов АПФ2, расположенных на поверхности мембран клеток-мишеней, посредством которого вирус SARS-CoV-2 проникает в организм [17-19]. В этой связи первоначально высказывались опасения относительно возможного неблагоприятного влияния данных препаратов на течение COVID-19 [20, 21]. Действительно, в ряде экспериментальных работ на животных моделях было отмечено увеличение активности АПФ2-рецепторов, в основном, в сердечной ткани при использовании ингибитора АПФ (иАПФ) лизиноприла и блокатора рецепторов АII (БРА II) лозартана [22].

Напротив, недавнее популяционное исследование, включающее 1139 случаев COVID-19 и 11 390 контрольных пациентов, показало, что ингибиторы РААС не повышают риск госпитализации пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, принимающими другие антигипертензивные препараты — скорректированное ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,77-1,15 [23].

В июне 2020г были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, в которое были включены 1128 взрослых пациентов с АГ, госпитализированных с COVID-19. В первую группу вошли 188 (17%) пациентов, которые принимали иАПФ или БРА II, во вторую — 940 пациентов, не получавших данную терапию (745 из них принимали другие антигипертензивные препараты). Оценка результатов исследования показала, что риск смерти был ниже в группе пациентов, принимавших иАПФ/БРА II, по сравнению с группой, где терапия не проводилась — 3,7 vs 9,8% ($p=0,01$). По данным многофакторного анализа (с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний и терапии, проводимой в стационаре) риск смерти от всех причин был на 58% ниже в группе иАПФ/БРА II (95% ДИ: 0,19-0,92; $p=0,03$). Анализ подгрупп показал, что по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов, терапия блокаторами РААС ассоциировалась со снижением летальности на 70% — скорректированное отношение рисков (ОР) 0,30; 95% ДИ: 0,12-0,70 ($p=0,01$).

Таким образом, у пациентов, страдающих АГ и госпитализированных по поводу COVID-19, проводимая терапия иАПФ или БРА II ассоциировалась с более низкой смертностью по сравнению с больными, которые не принимали блокаторы РААС [24].

В последующем влияние терапии блокаторами РААС (иАПФ или БРА II) на течение и прогноз у пациентов, госпитализированных с COVID-19, оценивалось в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ). Так, в РКИ BRACE CORONA (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Adverse Outcomes in Patients With COVID19) [25] и REPLACE COVID (Randomized Elimination and ProLongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019) [26] пациенты были рандомизированы (1:1) к продолжению приема блокаторов РААС или к их отмене. Результаты исследований продемонстрировали, что продолжение терапии иАПФ или БРА II не ухудшало течение и клинические исходы коронавирусной инфекции нового типа, что еще раз подтвердило безопасность использования данной группы препаратов у пациентов с COVID-19.

Таким образом, опасения, что суперэкспрессия АПФ2 может увеличить проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина, на сегодняшний день являются необоснованными. Напротив, высказывается гипотеза, что такая патофизиологическая реакция может быть скорее полезной у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов из-за повышения катаболизма “плохого” А II и выработки “хорошего” ангиотензина 1-7 [27].

Сартаны в терапии COVID-19

Учитывая вышеописанную этиопатогенетическую гипотезу развития системного воспаления

при COVID-19, можно полагать, что наиболее интересными фармакотерапевтическими стратегиями, которые могут быть использованы в лечении инфекции, являются: применение рекомбинантного АПФ2, либо использование препаратов, направленных на повышение его уровня (например, эстрадиол), а также прием препаратов, снижающих повышенную активность АП, включая ингибиторы ренина, иАПФ или БРА II 1 типа [14].

Выбор в пользу БРА II является, по мнению ряда исследователей, наиболее оправданным, т.к. данные препараты широко используются для лечения больных АГ и другой кардиоваскулярной патологией. Кроме того, на сегодня накоплен богатейший опыт их применения в клинической практике: все представители данного класса характеризуются отличной переносимостью, а их профиль побочных эффектов описывается как “плацебоподобный” [28, 29].

В 2020г Gurwitz D предложил использовать лозартан и телмисартан в качестве превентивного альтернативного варианта лечения пациентов с COVID-19 на ранних этапах заболевания и до развития ОРДС [30].

В современной кардиологической практике доступны 9 представителей БРА II, так или иначе отличающихся своими фармакологическими характеристиками и органопротективными эффектами. Возможно поэтому не все представители данного класса препаратов демонстрируют клинически значимую пользу у пациентов с COVID-19.

В марте 2021г были опубликованы результаты двойного слепого РКИ, выполненного с целью оценки эффективности лозартана у пациентов с COVID-19, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения штата Миннесота (США).

В исследовании принимали участие 117 амбулаторных пациентов с COVID-19, не получавших терапию иАПФ или БРА II, которые были рандомизированы (1:1) к приему лозартана (n=58) по 25 мг 2 раза/сут. (в случае снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации доза лозартана составляла 25 мг/сут.) и плацебо (n=59) в течение 10 дней. Первичная конечная точка, а именно госпитализация по всем причинам в течение 15 дней, не отличалась в обеих группах, и составляла 3 события для лозартана (5,2%, 95% ДИ: 1,1-14,4%) и 1 событие для плацебо (1,7%; 95% ДИ: 0,0-9,1%); разница в долях составила -3,5%; 95% ДИ: -13,2-4,8%; p=0,32). По вирусной нагрузке (одна из вторичных конечных точек исследования) и нежелательным явлениям статистических различий между группами лечения ни в одной временной точке не было. Результаты данного РКИ показали, что лозартан не повлиял на частоту госпитализаций и выраженность вирусной нагрузки у амбулаторных пациентов с легким течением COVID-19. Тем самым ис-

следователи не поддерживают инициацию терапии лозартаном у данной когорты пациентов [31].

Телмисартан: фармакологические особенности и возможности использования

В отличие от лозартана, телмисартан является представителем класса БРА II второго поколения и обладает бифункциональной активностью, осуществляя не только блокаду РААС, но и оказывая влияние на рецепторы активатора пролиферации пероксисом подтипа γ — PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) [32].

Телмисартан демонстрирует стойкое неконкурентное связывание с рецептором АП I типа, а также высокое селективное сродство и выраженную аффинность к данному подтипу рецепторов к АП, подтвержденные в многочисленных экспериментальных исследованиях [33, 34].

Функциональные и биохимические исследования показали, что сартаны обладают медленной скоростью диссоциации связи с рецептором АП I типа, что характеризует их как псевдо-обратимые блокирующие агенты. В единственном сравнительном исследовании с использованием клонированных человеческих рецепторов АП I типа скорость диссоциации с рецептором составила: телмисартан — 213 мин; олмесартан — 166 мин; кандесартан — 133 мин; валсартан — 70 мин; лозартан — 67 мин [33]. Телмисартан демонстрирует длительную связь с рецептором АП I типа и практически не оставляет шансов вытеснить его эндогенному АП, обеспечивая длительную и надежную блокаду последнего. Одной из ценных фармакокинетических особенностей препарата является продолжительность его действия, связанная с наибольшим среди сартанов периодом полувыведения (24 ч), что обеспечивает возможность не только контролировать суточный профиль артериального давления при однократном приеме, но и стойкий противовоспалительный эффект [33, 34].

Высокая липофильность телмисартана способствует быстрому всасыванию препарата при пероральном приеме и легкому проникновению в клетки и ткани, блокируя как системную, так и тканевую РААС. Среди “одноклассников” препарат выделяется заметно большей липофильностью, что выражается как в его коэффициентах разделения (октанол/нейтральный pH-буфер), так и в коэффициентах и объемах распределения (Vd). Телмисартан имеет Vd ~500 л, ирбесартан — 93 л, валсартан и олмесартан — 17 л, а кандесартан и лозартан ~9 и 12 л, соответственно [33, 34].

Эта особенность лежит в основе уникальных плейотропных эффектов телмисартана, реализуемых посредством частичного агонизма PPAR γ , благодаря которым оказывается благотворное влияние на углеводный и липидный обмены и обеспечивается высокий уровень органопротекции [35].

Таблица 1

Демографические (возраст, пол) и исходные клинические (сопутствующие заболевания, проводимая терапия) характеристики пациентов [36]

Характеристика	Группа стандартного лечения (n=80)	Группа телмисартана 160 мг/сут. + стандартное лечение (n=78)
Возраст, лет	66,9±17,2	63,7±17,0
Женщины, n (%)	45 (56,3)	29 (37,2)
АГ, n (%)	35 (43,8)	35 (44,9)
β-адреноблокаторы, n (%)	19 (23,8)	16 (20,5)
Блокаторы Ca ⁺⁺ каналов, n (%)	12 (15,0)	12 (15,4)
Диуретики, n (%)	6 (7,5)	6 (7,7)
ХОБЛ, n (%)	10 (12,5)	8 (10,3)
СД, n (%)	14 (17,5)	16 (20,5)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	8 (10,0)	6 (7,7)
Инсулин, n (%)	12 (15,0)	13 (16,7)
Ожирение, n (%)	8 (10,0)	16 (20,5)
Дислипидемия, n (%)	12 (15,0)	14 (18,0)
Инсульт, n (%)	4 (5,0)	7 (9,0)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (3,8)	2 (2,6)
ХБП, n (%)	0	5 (6,4)

Примечание: АГ — артериальная гипертония, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек.

Было высказано предположение, что за счет своих привлекательных фармакологических особенностей, телмисартан может стать оптимальным противовоспалительным агентом, способным обеспечить клинический эффект у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 уже на раннем этапе заболевания [36].

Как отмечалось выше, дебют COVID-19 в большинстве случаев сопровождается лихорадкой и характеризуется повышением уровня ряда системных провоспалительных медиаторов [15], одним из которых является С-реактивный белок (СРБ). Уровень данного маркера в сыворотке крови может быть использован как независимый предиктор тяжелого течения заболевания и его прогрессирования [37, 38]. СРБ — это пентамерный белок, синтез которого индуцируется интерлейкином-6 в печени. Уровень экспрессии СРБ быстро и значительно повышается во время острой воспалительной реакции. У пациентов с COVID-19 сывороточные уровни СРБ повышаются в начальной фазе заболевания и остаются высокими на протяжении первой недели болезни, а затем резко снижаются до нормальных значений в случае наступления выздоровления. Значение СРБ четко коррелирует с клиническим течением инфекции и у тяжелобольных пациентов длительно остается высоким [37, 38].

В июне 2021г были опубликованы результаты первого многоцентрового проспективного РКИ, в котором оценивалось влияние БРА II на течение коронаровирусной инфекции нового типа, где в качестве исследуемого препарата был выбран телмисартан. В исследовании приняли участие

158 пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 в первые 4 сут. от начала симптоматики. Контрольная группа (n=80) получала только стандартное лечение, а группа лечения (n=78) — телмисартан 80 мг 2 раза/сут., который был добавлен к стандартной терапии, в течение 14 сут. [36]. Следует отметить, что предшествующие клинические исследования по оценке безопасности суточной дозы телмисартана 160 мг у здоровых людей или у пациентов с АГ не выявили различий по частоте и выраженности побочных эффектов по сравнению с группой плацебо [28, 29, 39].

Демографические (возраст, пол) и исходные клинические (сопутствующие заболевания, проводимая терапия) характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Первичная конечная точка включала оценку уровня СРБ в плазме крови на 5 и 8 сут. после randomизации. Вторичными конечными точками являлись: время до выписки в течение 15 сут., поступление в отделение интенсивной терапии и смерть в 15- и 30-суточные сроки.

Исходный абсолютный уровень СРБ в сыворотке крови составил 5,53±6,19 мг/дл (95% ДИ: 6,91-4,15, n=80) и 9,04±7,69 (95% ДИ: 9,04-10,82, n=74) в группах стандартного лечения и телмисартана, добавленного к стандартному лечению, соответственно.

Уровень СРБ на 5 сут. в контрольной группе составил 6,06±6,95 мг/дл (95% ДИ: 7,79-4,35, n=66), в то время как в группе телмисартана — 3,83±5,08 мг/дл (95% ДИ: 5,08-2,59, n=66, p=0,038).

Уровни СРБ на 8 сут. были 6,30±8,19 мг/дл (95% ДИ: 8,79-3,81, n=44) и 2,37±3,47 мг/дл (95%

Таблица 2

Динамика уровня СРБ в группах лечения [36]

Сутки	Группа стандартного лечения (n=80)				Группа телмисартана 160 мг/сут. + стандартное лечение (n=78)				
	Mean (мг/дл)	SD	95% ДИ	n	Mean (мг/дл)	SD	95% ДИ	n	p
Исходные	5,53	6,19	6,91-4,15	80	9,04	7,69	9,04-10,82	74	
5-е	6,06	6,95	7,79-4,35	66	3,83	5,08	5,08-2,59	66	0,038
8-е	6,30	8,19	8,79-3,81	44	2,37	3,47	3,44-1,30	43	0,0098

Примечание: Mean — среднее, SD — стандартное отклонение, ДИ — доверительный интервал.

ДИ: 3,44-1,30, n=43, p=0,0098) в контрольной группе и группе телмисартана, соответственно (все значения выражены как среднее $\pm$ SD).

Согласно полученным данным, уровень СРБ в группе телмисартана снизился на 58% и 74% на 5 и 8 сут. лечения, соответственно (таблица 2).

Смертельные исходы к 30 сут. наблюдения в группе, получавшей лечение телмисартаном, отмечались в 5 раз реже и составили для группы телмисартана 4,29% (3/70 участников), а в группе стандартной терапии — 22,54% (16/71 участников) (p=0,0023).

Суммарная вторичная точка (продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, число случаев проведения искусственной вентиляции легких или смерти) на 15 и 30 сут. лечения была значительно ниже в группе телмисартана по сравнению с контролем (рисунок 1). Анализ по Каплану-Майеру показал, что у пациентов, получавших телмисартан, медиана времени до выписки была ниже и составила 9 сут., а в группе контроля — 15 сут. Терапия телмисартаном хорошо переносилась.

Исследование Duartea M, et al. [36] показало, что телмисартан, широко используемый как эффективный антигипертензивный агент, безопасен и может снизить заболеваемость и смертность среди госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, за счет выраженного противовоспалительного эффекта.

Результаты исследования демонстрируют несомненную клиническую выгоду от применения препарата у полиморбидных пациентов с COVID-19 на раннем этапе заболевания и требуют дальнейшего подтверждения в РКИ.

Роль статинов в развитии инфекционного воспаления

Развитие острых и обострение хронических заболеваний ССС при любом инфекционном процессе во многом напрямую связано с дестабилизацией атеросклеротической бляшки.

Хорошо известно, что статины, наряду с антиатеросклеротическими и антитромботическими свойствами, обладают выраженным противовоспалительным действием; их применение в эксперименте ассоциируется с улучшением эндотелиаль-

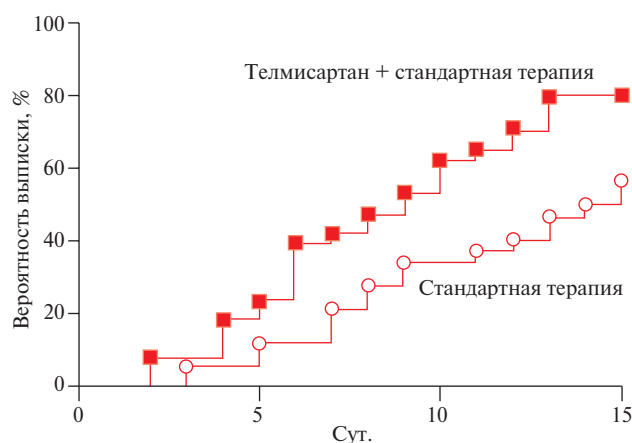


Рис. 1 Вероятность выписки на 15-е сут. (в %) после рандомизации участников, получавших стандартное лечение (черные кружки) и телмисартан, добавленный к стандартному лечению (красные квадраты) [36].

ной функции, снижением окислительного стресса, уменьшением адгезии тромбоцитов и стабилизацией атеросклеротических бляшек [40, 41].

Авторы ряда научно-клинических исследований справедливо полагают, что терапия статинами может обеспечить снижение риска различных сердечно-сосудистых событий и, возможно, смерти у пациентов с гриппом и/или пневмонией. Результаты обсервационных исследований подтверждают эффективность терапии статинами в снижении числа госпитализаций и смертельных исходов на фоне таких инфекционных заболеваний, как грипп и лихорадка Эбола [42, 43]. В ретроспективном исследовании случай-контроль у 1520 пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом (H1N1) предшествующая терапия статинами сопровождалась снижением риска развития тяжелого течения заболевания на 28% (скорректированное ОШ: 0,72, 95% ДИ: 0,38-1,33) [44]. Аналогичным образом, другое многоцентровое обсервационное исследование показало, что прием статинов до или во время госпитализации снижает риск смерти у пациентов, инфицированных гриппом (скорректированное ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,38-0,92) [45].

Кроме того, в ряде других крупных РКИ был подтвержден положительный эффект статинов на

частоту возникновения пневмонии и септических осложнений [46-48]. Среди 17 802 участников исследования, включенных в исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) и наблюдавшихся в течение 1,9 лет, развитие пневмонии, как неблагоприятного события, было зафиксировано у 214 участников, принимавших розувастатин, и у 257, принимавших плацебо (отношение рисков, ОР: 0,83, 95% ДИ: 0,69-1,00). Иными словами, розувастатин обеспечил снижение частоты возникновения пневмоний на 17% по сравнению с группой плацебо [49].

Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях не было выявлено токсического поражения органов на фоне сочетанного применения статинов и противовирусной терапии.

Роль статинов в патогенезе и терапии COVID-19

На сегодняшний день известно, что статины могут одновременно воздействовать на несколько патофизиологических звеньев новой коронавирусной инфекции [50, 51]. Прежде всего, они оказывают прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 путем ингибирования его основной протеазы, которая играет важную роль в протеолитическом созревании и репликации вируса [52]. Помимо этого, снижение уровня холестерина может обеспечить значительное подавление активности SARS-CoV-2, блокируя его вход в клетку-хозяина посредством разрушения липидных рафтов. Данные мембранные микродомены, одним из важнейших компонентов которых является холестерин, активно вовлечены в инфекционный процесс [53] и играют важную роль в различных аспектах жизненного цикла вирусов [54]. В частности, успешное проникновение оболочечных вирусов, включая многие коронавирусы, внутрь клетки-хозяина требует присутствия холестерина в вирусной или клеточной мембранах, либо в обеих одновременно [54].

В эксперименте было показано, что “медикаментозное истощение” липидов, встроенных в клеточные мембраны, снижает экспрессию вирусных структурных белков и, следовательно, ухудшает прикрепление коронавируса к клеточной поверхности органов-мишеней [55]. Эффективное снижение уровня холестерина с помощью статинов может потенциально подавлять инфекцию SARS-CoV-2, блокируя его проникновение в клетки хозяина, либо ингибируя его репликацию.

Относительно недавно Nagele MP, et al. высказали предположение, что внелегочные осложнения при COVID-19 могут быть следствием тяжелой дисфункции и повреждения эндотелия [56]. В свою очередь, дисфункция эндотелия, при которой нарушается баланс между прессорными и депрессорными механизмами, усиливает воспаление, повышает тромбогенный потенциал макро- и микрососудис-

того русла за счет выработки тканевого фактора и активации тромбоцитов, способствует ухудшению перфузии тканей и органов, развитию тяжелых кардиоваскулярных и тромбоэмболических осложнений [6].

Данная гипотеза находит подтверждение и в клинической практике: в частности, у пациентов на фоне COVID-19 выявлялись электрокардиографические признаки ишемии миокарда без сопутствующего обструктивного поражения коронарного русла [57].

В такой ситуации статины могут быть крайне полезны, поскольку снижают уровень окисленных липопротеинов низкой плотности, повышают активность эндотелиальной NO-синтазы и предотвращают экспрессию тканевого фактора в эндотелиальных клетках, обеспечивая контроль гиперкоагуляции [58].

Способность статинов эффективно предотвращать тромбоэмболические события ранее продемонстрирована в *post-hoc* анализе исследования JUPITER, где было показано, что розувастатин снижал частоту возникновения симптомных эпизодов венозной тромбоэмболии на 43% по сравнению с плацебо (ОР: 0,57, 95% ДИ: 0,37-0,86) [59].

Кроме того, иммуномодулирующий потенциал статинов, способствующий усилению врожденного противовирусного иммунного ответа, вероятно, позволит защищать пациентов с COVID-19 от таких серьезных осложнений, как ОРДС и “цитокиновый шторм”. В настоящее время активно пополняются клинические данные о возможном положительном влиянии статинов на течение новой коронавирусной инфекции. Метаанализ 4 исследований, включивший 8990 пациентов с COVID-19, выявил значительное снижение риска развития тяжелого течения заболевания и смертельного исхода на фоне превентивной терапии статинами на 30% (ОР: 0,70, 95% ДИ: 0,53-0,94) по сравнению с когортой больных, в которой не использовалась данная терапия [60].

В будущем необходимы крупномасштабные РКИ, результаты которых позволят говорить о дополнительной пользе противовоспалительного эффекта статинов и их возможном рутинном использовании в терапии COVID-19.

Безопасность статинотерапии у больных с COVID-19

В условиях текущей пандемии важным и актуальным представляется аспект безопасности применения статинов при COVID-19.

Следует помнить, что большинство статинов подвергаются печеночному метаболизму через систему цитохрома P 450 CYP3A4, и одновременное применение ингибиторов CYP3A4, используемых в настоящее время в качестве этиотропной противовирусной терапии COVID-19, может увеличить риск потенциально опасных лекарственных взаи-

модействий с развитием нежелательных побочных эффектов. В отличие от аторвастатина, розувастатин не является пролекарством, метаболизируется цитохромом CYP2C9 (в меньшей степени CYP2C19) и имеет минимальное количество активных метаболитов, риск лекарственных взаимодействий на фоне приема препарата крайне низок [61, 62] что имеет решающее значение при его использовании у коморбидных пациентов с COVID-19, нуждающихся в приеме большого числа лекарственных препаратов.

Также известно, что у части пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается некоторое повышение уровней креатининкиназы (13,7%) и аминотрансфераз (32-46%), наблюдается острое повреждение почек (16,0-36,6%) [63-65]. В подобных ситуациях липид-модифицирующая терапия требует коррекции и тщательного мониторинга клинических и лабораторных показателей [66]. Продолжение терапии статинами, с учетом их выраженных противовоспалительных и плейотропных эффектов, может оказаться крайне полезным и обеспечить позитивный прогноз заболевания [67, 68].

Заключение

В настоящее время лечение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с COVID-19, включая коррекцию артериального давления и дислипотеинемии, а также терапию ИБС и ХСН, проводится согласно актуальным клиническим рекомендациям. Мнение экспертов ведущих мировых медицинских сообществ едино: рекомендуется

продолжать терапию блокаторами РААС и статинами у пациентов, уже получающих их по кардиологическим показаниям. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, мозговой инсульт). В этом контексте следует отметить, что терапия блокаторами РААС и липид-снижающими препаратами не должна прерываться у пациентов с COVID-19 и высоким сердечно-сосудистым риском. С учетом отдаленных последствий COVID-19 лечение с использованием данных препаратов должно проводиться постоянно и в течение длительного времени.

В настоящее время на Российском фармацевтическом рынке доступны препараты Телпрес (телмисартан), Телпрес Плюс (комбинация телмисартана и гидрохлоротиазида) с широким ассортиментом доз и форм выпуска: 20 мг, 40 мг и 80 мг, Телпрес плюс — 40 мг телмисартана + 12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана + 12,5 ГХТ, 80 мг телмисартана + 25 ГХТ; а также Кардиолип (розувастатин) 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг. Данные лекарственные средства имеют доказанную биоэквивалентность оригинальным препаратам и очевидные преимущества в виде доступной стоимости лечения, что делает возможным их назначение широкому кругу пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

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

Литература/References

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Eur Heart J. 2022;43(11):1033-1058. doi:10.1093/eurheartj/ehab696.
3. Mareev YuV, Mareev VYu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. Kardiologiia. 2020;60(4):4-9. (In Russ.) Мареєв Ю. В. Мареєв В. Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Кардиология. 2020;60(4):4-9. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1122.
4. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.
5. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease (COVID-19): a review. JAMA. 2019;323(2020):1824-36. doi:10.1001/jama.2020.6019.
6. Barkas F, Milionis H, Anastasiou G, et al. Statins and PCSK9 inhibitors: What is their role in coronavirus disease 2019? Med Hypotheses. 2021;146:110452. doi:10.1016/j.mehy.2020.
7. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Koziolova NA, et al. Harmonized position of Eurasian Therapeutic Association experts on management tactics of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. Therapeutic Archive. 2020;92(9). (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Козиолова Н. А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2020;92(9). doi:10.26442/00403660.2020.09.000703.
8. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22 — May 30, 2020. MMWR. 2020;69(24):759-65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
9. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная

- терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
10. Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(2):21-9. (In Russ.) Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):21-9. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
12. Duan J, Wu Y, Liu C, et al. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2020;41:1833-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa325.
13. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666-87 doi:10.1093/cvr/cvaa106.
14. Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, et al. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res*. 2020;81:768-70. doi:10.1002/ddr.21679.
15. Cardoso VG, Gonçalves GL, Costa-Pessoa JM, et al. Angiotensin II-induced podocyte apoptosis is mediated by endoplasmic reticulum stress/PKC- δ /p38 MAPK pathway activation and through increased Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activity. *BMC Nephrology*. 2018;19:179. doi:10.1186/s12882-018-0968-4.
16. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49. doi:10.1056/NEJM200005043421806.
17. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525:135-40. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi:10.1002/path.1570.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80, e278. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
20. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.m810.
21. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
22. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int*. 2005;68:2189-96. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00675.
23. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-14. doi:10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
24. Zhang P, Zhu L, Cai J. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671-81. doi:10.1161/circresaha.120.317134.
25. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E, et al. BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:254-64. doi:10.1001/jama.2020.25864.
26. Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:275-84. doi:10.1016/S2213-2600(20)30558-0.
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9. doi:10.1056/nejmsr2005760.
28. Schumacher H, Mancía G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: A retrospective analysis of 50 studies. *Blood Pressure*. 2008;17(Suppl. 1):32-40. doi:10.1080/08038020802144383.
29. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: A review of its use in hypertension. *Drugs*. 2001;61(10):1501-29. doi:10.2165/00003495-200161100-00009.
30. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537-40. doi:10.1002/ddr.21656.
31. Puskaricha MA, Cummins NW, Ingraham NE, et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinical Medicine*. 2021;37:100957. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100957.
32. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:113-33. doi:10.2147/VHRM.S7857.
33. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: Comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Intern J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-6.
34. Michel MC, Foster C, Brunner HR, et al. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 2013;65:809-48. doi:10.1124/pr.112.007278.
35. Imayama I, Ichiki T, Inanaga K, et al. Telmisartan downregulates angiotensin II type 1 receptor through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Cardiovasc Res*. 2006;72(1):184-90. doi:10.1016/j.cardiores.2006.07.014.
36. Duartea M, Pelorossoc F, Nicolosie LN. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *EClinical Medicine*. 2021;37:100962. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100962.
37. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
38. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;927:856-62. doi:10.1002/jmv.25871.
39. Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and

- elderly volunteers and in hypertensive patients. *J Intern Med Res.* 2000;28(4):149-67. doi:10.1177/147323000002800401.
40. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, et al. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res.* 2016;112:429-42. doi:10.1093/cvr/cvw194.
41. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, et al. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther.* 2009;122:30-43. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.01.002.
42. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* 2013;99:417-35. doi:10.1016/j.antiviral.2013.06.018.
43. Fedson DS. A practical treatment for patients with Ebola virus disease. *J Infect Dis.* 2015;211:661-2. doi:10.1093/infdis/jiu474.
44. Brett SJ, Myles P, Lim WS, et al. Pre-admission statin use and in-hospital severity of 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. *PLoS One.* 2011;6:e18120. doi:10.1371/journal.pone.0018120.
45. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis.* 2012;205:13-9. doi:10.1093/infdis/jir695.
46. Filippas-Ntekouan S, Liberopoulos E, Elisaf M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis. *Infection.* 2017;45:575-88. doi:10.1007/s15010-017-1022-3.
47. Khan AR, Riaz M, Bin Abdulhak AA, et al. The role of statins in prevention and treatment of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e52929. doi:10.1371/journal.pone.0052929.
48. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, et al. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med.* 2011;39:1871-8. doi:10.1097/CCM.0b013e31821b8290.
49. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, et al. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ.* 2012;184(7). doi:10.1503/maj.111017.
50. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5:831-40. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
51. Tikoo K, Patel G, Kumar S, et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol.* 2015;93:343 doi:10.1016/j.bcp.2014.11.013.
52. Reiner Z, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16:490-6. doi:10.5114/aoms.2020.94655.
53. Barman S, Nayak DP. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. *J Virol.* 2007;81:12169-78. doi:10.1128/JVI.00835-07.
54. Jeon JH, Lee C. Cellular cholesterol is required for porcine nidovirus infection. *Arch Virol.* 2017;162:3753-67. doi:10.1007/s00705-017-3545-4.
55. Guo H, Huang M, Yuan Q, et al. The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS One.* 2017;12:e0170123. doi:10.1371/journal.pone.0170123.
56. Nagele MP, Haubner B, Tanner FC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
57. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-segment elevation in patients with covid-19 — a case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2478-80. doi:10.1056/NEJMc2009020.
58. Margaritis M, Channon KM, Antoniadou C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20:1198-215. doi:10.1089/ars.2013.5430.
59. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360:1851-61. doi:10.1056/NEJMoa0900241.
60. Kow C, Hasan S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153-155. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.004.
61. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;19:117-25. doi:10.1111/j.1472-8206.2004.00299.
62. Stein B, Ward T, Hale G, et al. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Ann Pharmacother.* 2020;54(5):405-13. doi:10.1177/1060028019888487.
63. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
64. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372-4. doi:10.1056/NEJMc2010419.
65. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209-18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006.
66. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059-1103. doi:10.1093/eurheartj/ehab697.
67. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardimetab Syndr.* 2009;4:E4-9. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00052.
68. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1193-9. doi:10.1080/03007995.2017.1372157.

Использование показателя фракции артериовенозного шунтирования как маркера для ранней диагностики острого респираторного дистресс-синдрома на фоне кардиогенного отека легких. Клинический случай

Кирилин В. В., Диль С. В., Козулин К. С., Пантелеев О. О., Рябов В. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр». Томск, Россия

Введение. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с острым инфарктом миокарда и кардиогенным шоком. Вероятно, в настоящее время имеется гиподиагностика острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне кардиогенного отека легких, что не позволяет своевременно использовать эффективные стратегии лечения. Предлагаем использовать индикатор фракции внутрилегочного шунтирования (Q_s/Q_t) в качестве дополнительного метода к клиническим и лабораторным инструментальным данным.

Случай. 70-летний мужчина поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии неотложной кардиологии с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным кардиогенным шоком. Экстренное чрескожное коронарное вмешательство через 50 мин после госпитализации позволило провести реваскуляризацию инфаркт-ассоциированной коронарной артерии. Был установлен внутриаортальный баллон и начата контрпульсация 1:1. На фоне респираторной поддержки (неинвазивная вентиляция легких) сохранились лабораторные и инструментальные признаки тяжелой дыхательной недостаточности — S/F (SpO_2/FiO_2): 108, PaO_2/FiO_2 (индекс Горовица): 78-103, Q_s/Q_t : 27,3-48,3%. В результате начала ИВЛ. По полученным показателям (24 ч с момента поступления) верифицирован тяжелый ОРДС. Был начат сеанс заместительной почечной терапии по внепочечным показаниям. На 4 сут. госпитализации проводимая терапия привела к улучшению состояния. Закончен 63-ча-

совой сеанс заместительной почечной терапии, на фоне постепенного отлучения от ИВЛ, пациент экстубирован.

Заключение. В приведенном случае, использование показателя фракции шунтирования крови (Q_s/Q_t) способствовало максимально ранней верификации ОРДС до возникновения развернутой клинической картины, повышения биохимических маркеров и рентгенологических изменений, что позволило своевременно начать прицельную терапию.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс синдром, отек легких, искусственная вентиляция легких, внутрилегочное шунтирование, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2021

Рецензия получена 20/01-2022

Принята к публикации 21/01-2022



Для цитирования: Кирилин В. В., Диль С. В., Козулин К. С., Пантелеев О. О., Рябов В. В. Использование показателя фракции артериовенозного шунтирования как маркера для ранней диагностики острого респираторного дистресс-синдрома на фоне кардиогенного отека легких. Клинический случай. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3112. doi:10.15829/1728-8800-2022-3112

Arteriovenous shunt fraction as a marker for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome against the background of cardiogenic pulmonary edema: a case report

Kirilin V. V., Dil S. V., Kozulin K. S., Panteleev O. O., Ryabov V. V.

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

Introduction. In recent years, there has been a trend towards an increase in the use of mechanical ventilation (MV) in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Probably, currently there is an underdiagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) against the background of cardiogenic pulmonary edema, which does not allow timely use of effective treatment strategies. We propose to use the pulmonary shunt fraction (Q_s/Q_t) as an additional diagnostic method.

Case. A 70-year-old male patient entered the cardiovascular intensive care unit with acute ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Emergency percutaneous coronary intervention 50 minutes after hospitalization allowed revascularization of the infarct-related coronary artery and 1:1 intra-aortic balloon counterpulsation was initiated. Against the background of non-invasive ventilation, paraclinical signs of severe respiratory failure persisted — S/F (SpO_2/FiO_2): 108, PaO_2/FiO_2

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dil.stanislav@mail.ru

Тел.: +7 (913) 100-63-66

[Кирилин В. В. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-8732-6366, Диль С. В.* — м.н.с., врач кардиолог, ORCID: 0000-0003-3692-5892, Козулин К. С. — врач анестезиолог-реаниматолог ORCID: 0000-0002-0799-9721, Пантелеев О. О. — м.н.с., врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-5152-2106, Рябов В. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329].

FiO₂ (Horowitz index): 78-103, Qs/Qt: 27,3-48,3%). Therefore, MV was started. According to the obtained data (24 hours from the admission), severe ARDS was verified. Renal replacement therapy session was started for non-renal indications. On the 4th day of hospitalization, therapy improved the patient's condition. A 63-hour session of renal replacement therapy was completed. Against the background of gradual weaning from mechanical ventilation, the patient was extubated.

Conclusion. In the above case, the use of shunt fraction (Qs/Qt) contributed to the earliest possible verification of ARDS before the onset of full-scale clinical picture, an increase in biochemical markers and X-ray abnormalities, which made it possible to start targeted therapy in a timely manner.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema, mechanical ventilation, intrapulmonary shunting, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

Kirilin V.V. ORCID: 0000-0002-8732-6366, Dil S.V.* ORCID: 0000-0003-3692-5892, Kozulin K.S. ORCID: 0000-0002-0799-9721, Panteleev O.O. ORCID: 0000-0001-5152-2106, Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author: dil.stanislav@mail.ru

Received: 31/10-2021

Revision Received: 20/01-2022

Accepted: 21/01-2022

For citation: Kirilin V.V., Dil S.V., Kozulin K.S., Panteleev O.O., Ryabov V.V. Arteriovenous shunt fraction as a marker for early diagnosis of acute respiratory distress syndrome against the background of cardiogenic pulmonary edema: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3112. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3112

в/в — внутривенно, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОЛ — отек легких, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ЭКГ — электрокардиография.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время имеется гиподиагностика острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что не позволяет своевременно использовать эффективные стратегии его лечения.

Что добавляют?

- Верифицировали тяжелый ОРДС на основании показателя фракции внутрилегочного шунтирования. Использование показателя фракции шунтирования крови способствовало максимально ранней верификации ОРДС до возникновения развернутой клинической картины, повышения биохимических маркеров и рентгенологических изменений, что позволило своевременно начать прицельную терапию.

Key messages

What is already known about the subject?

- Currently, there is an underdiagnosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which does not allow timely effective treatment.

What might this study add?

- Severe ARDS was verified based on intrapulmonary shunt fraction. Using shunt fraction data contributed to the earliest possible verification of ARDS before the onset of a full-scale clinical picture, an increase in biochemical markers and X-ray abnormalities, which made it possible to start targeted therapy in a timely manner.

Введение

По статистике течение острого инфаркта миокарда (ОИМ) осложняется развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН) у 18% пациентов, половина из них требует инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что связано с 3-кратным повышением риска госпитальной летальности [1]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению использования ИВЛ у пациентов с ОИМ и кардиогенным шоком [2]. Различают кардиогенный отек легких (ОЛ), который реализуется за счет повышения внутрикапиллярного гидростатического давления; и некардиогенный ОЛ, связанный с патологически высокой проницаемостью альвеолярных капилляров [3]. ИВЛ при кардиогенном ОЛ, как правило, продол-

жается до тех пор, пока малый круг кровообращения не будет разгружен нитратами и диуретиками, и в среднем у выживших пациентов составляет 1 день [4]. Однако некоторым пациентам требуется длительная ИВЛ, несмотря на компенсацию насосной функции сердца и коррекцию гемодинамического профиля. Вероятно, это вызвано недостаточной диагностикой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5]. В большом исследовании с участием 4499 пациентов из 50 стран было обнаружено, что ОРДС имел место у четверти пациентов, которым требовалась ИВЛ, тогда как своевременный диагноз был поставлен только у 34% пациентов, а уровень смертности составил 40% [6]. Пациенты с ОРДС часто не получают необходимого лечения или получают его поздно [7].

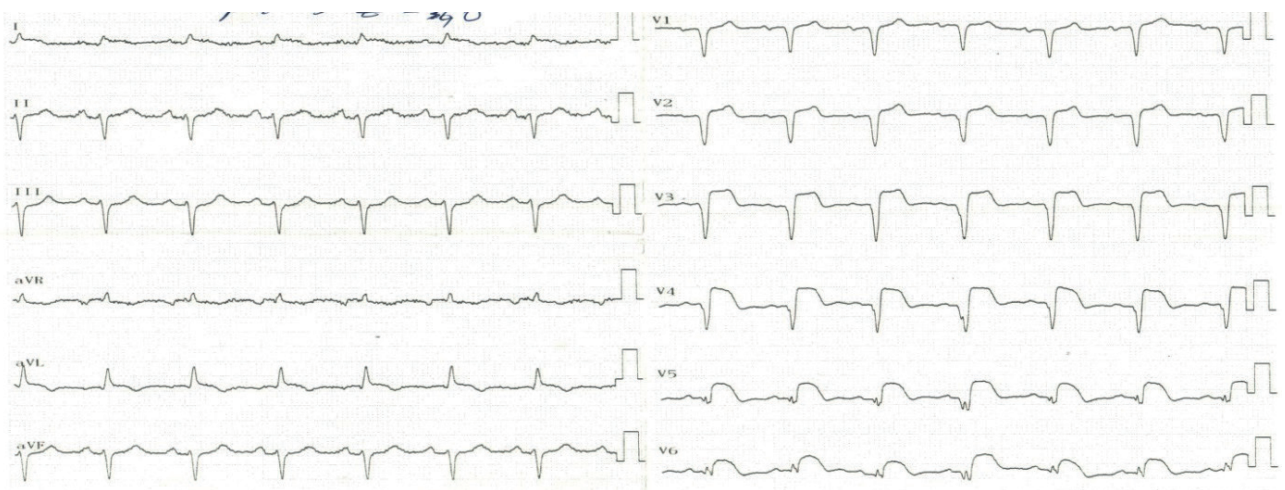


Рис. 1 ЭКГ при поступлении.

Исследования также показали, что в настоящее время нет высокочувствительных биомаркеров для дифференциальной диагностики ОРДС и кардиогенного ОЛ. Ни в одном из опубликованных исследований не было обнаружено четких различий из-за отсутствия “золотого стандарта” для диагностики ОРДС или кардиогенного ОЛ [8]. Возможный диагноз был поставлен с помощью ретроспективного анализа без учета целевого маркера [9]. Эти ограничения препятствуют разработке надежного метода дифференциации этих расстройств. Клинические испытания ARDS.network показали, что консервативная инфузионная терапия, уменьшающая задержку жидкости (вызванную кардиогенной причиной), также снижает негативные эффекты повышенной проницаемости легких и отека, а кроме того, сокращает продолжительность ИВЛ и интенсивной терапии без увеличения внелегочной органной недостаточности [10]. Следовательно, существующие ограничения в диагностике этого состояния не позволяют своевременно использовать эффективную стратегию лечения, которая, вероятно, позволит избежать ненужных методов диагностики и тестирования и улучшить исход заболевания [11]. Мы твердо убеждены в том, что использование индикатора фракции внутрилегочного шунтирования (Q_s/Q_t) в качестве дополнительного метода к клиническим и лабораторным инструментальным данным устранил этот барьер.

Высокая фракция внутрилегочного шунтирования характеризуется стойкой гипоксемией, несмотря на вдыхание 100% кислорода. Деоксигенированная кровь минует вентилируемые альвеолы не оксигенируясь и смешивается с насыщенной кислородом кровью, которая течет через вентилируемые альвеолы, что приводит к относительному снижению содержания кислорода в артериальной крови.

Шунтирование, как причина гипоксемии, наблюдается, в основном, при пневмонии, ателектазе

и тяжелом ОЛ как кардиогенного, так и экстракардиального происхождения. По сравнению с нарушенным соотношением вентиляции и перфузии гипоксемию, вызванную шунтированием, трудно исправить с помощью кислородной терапии [12].

Клинический случай

70-летний мужчина с длительной неконтролируемой артериальной гипертензией поступил в отделение неотложной кардиологии в марте 2021 г с диагностированным на догоспитальном этапе острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которому предшествовала стенокардия в течение 2 дней. Врач отделения неотложной помощи расценил состояние как тяжелое из-за сохраняющихся типичных, не купированных полностью ангинозных болей на догоспитальном этапе, артериальной гипотензии 70/40 мм рт.ст. По данным пальцевой пульсоксиметрии, сатурация крови кислородом (SpO_2) 95%, частота сердечных сокращений 88 уд./мин. На основании клинико-инструментальных данных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST (рисунок 1), осложненный кардиогенным шоком. Пациент был срочно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии неотложной кардиологии. В отделении интенсивной терапии был налажен центральный венозный доступ и начата инотропная поддержка допамином в дозе 3 мкг/кг/мин.

Экстренное чрескожное коронарное вмешательство через 50 мин после госпитализации позволило провести реваскуляризацию инфаркт-связанной коронарной артерии и визуализировать коронарную анатомию (рисунки 2-3).

Лабораторные данные: уровень высокочувствительного тропонина I — 15,0 нг/мл, креатинкиназы — 2347 Ед/л, креатинкиназы-МВ — 388,0 Ед/л, креатинина — 96,7 мкмоль/л скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) —

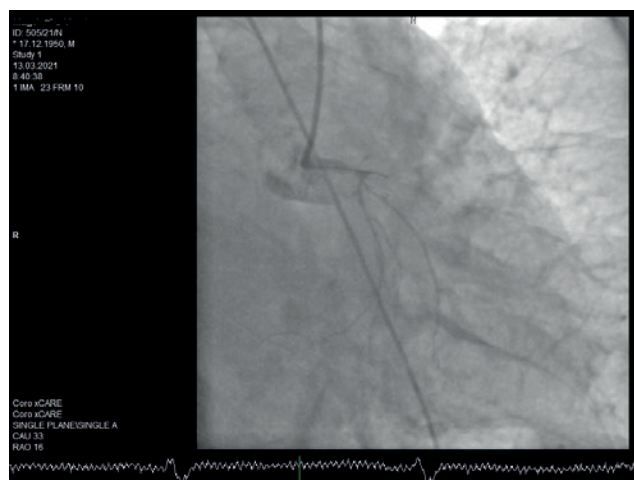


Рис. 2 Механическая реканализация острой окклюзии проксимального сегмента передней нисходящей артерии.

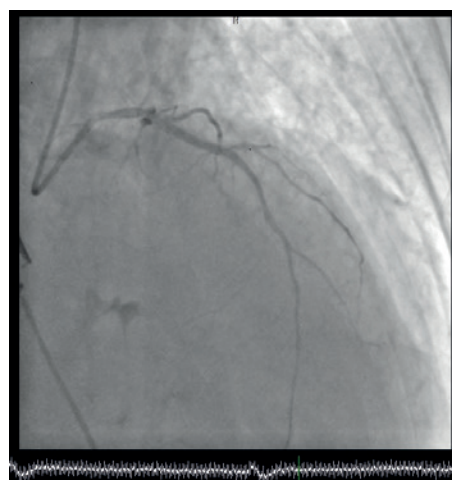


Рис. 3 Контрольная коронарная ангиография после механической реканализации, баллонной дилатации и стентирования проксимального сегмента передней нисходящей артерии.

62 мл/мин/1,73 м²), рН — 7,374, уровень лактата — 3,8 ммоль/л.

Через 90 мин после реваскуляризации вновь возникла ангинозная боль, доза дофамина возросла до 5 мкг/кг/мин, была начата вазопрессорная поддержка норадреналином в дозировке 0,4 мкг/кг/мин. При этом гиповолемия, как причина гипотонии, была исключена по показателю центрального венозного давления (9 см водн. ст.). По данным электрокардиографии (ЭКГ) сохранялся подъем сегмента ST по переднебоковой стенке. Проведена повторная инвазивная коронароангиография, по результатам которой показаний к реваскуляризации не было, кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии — TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction). По данным эхокардиографии: снижение фракции выброса левого желудочка до 37%, акинез верхушки и передней стенки. Жидкости в полости перикарда и плевральных полостях не обнаружено. По клинико-лабораторным и инструментальным данным диагноз ОИМ, осложненный кардиогенным шоком, сомнений не вызывал. Для улучшения коронарной перфузии и поддержки гемодинамики был установлен внутриаортальный баллон и начата контрпульсация 1:1 с синхронизацией по ЭКГ.

Состояние пациента оставалось стабильно тяжелым, сохранялся лактат-ацидоз, также увеличивалась потребность в механической и медикаментозной поддержке гемодинамики, фракция выброса левого желудочка снизилась до 30%. Обсуждалось наличие оглушенного миокарда, как причины прогрессирующей инотропной недостаточности после успешного восстановления коронарного кровотока, в связи с чем проводилась инфузия левосимендана: нагрузочная доза 6 мкг/кг и последующая инфузия 0,1 мкг/кг/мин. Через 60 мин получен по-

ложительный эффект в виде стабилизации показателей гемодинамики.

Таким образом, несмотря на относительно компенсированную инотропную функцию, ОДН все еще сохранялась, была начата неинвазивная респираторная поддержка в виде высокопоточной кислородной терапии с использованием аппарата Fisher & Paykel AIRVO2/High Flow Nasal Cannulation (HFNC) T: 31C, V (поток норма): 25 л/мин, O₂ = 80% через 6 ч после поступления.

На фоне респираторной поддержки сохранялись лабораторные и инструментальные признаки тяжелой ОДН: S/F (SpO₂/FiO₂): 108, PaO₂/FiO₂ (индекс Горовица): 78-103 [13], Qs/Qt: 27,3-48,3% (рисунок 4), вследствие чего выполнена плановая оротрахеальная интубация и начата инвазивная ИВЛ. Выбраны параметры протективной механической вентиляции легких, а также рестриктивное ведение водного баланса.

По полученным показателям (24 ч с момента поступления) верифицирован тяжелый ОРДС. Расчетный балл по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — 8. Было принято решение начать сеанс заместительной почечной терапии (ЗПТ) в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по внепочечным показаниям для начала ЗПТ [14]. Был выбран режим CVVHDF (Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration, постоянной вено-венозной гемодиализации). Аппарат: MultiFiltrate Fresenius Medical Care. Антикоагуляция: нефракционированный гепарин 1000 ед./ч, диализат: 2000 мл/ч, замещающий раствор: 2000 мл/ч, ультрафильтрация: 200 мл/ч. Сосудистый доступ: v. Femoralis sinistra.

Учитывая выраженный лейкоцитоз (30,9×10⁹ Ед/л), а также косвенные рентгенологические признаки пневмонии, была начата эмпирическая вну-

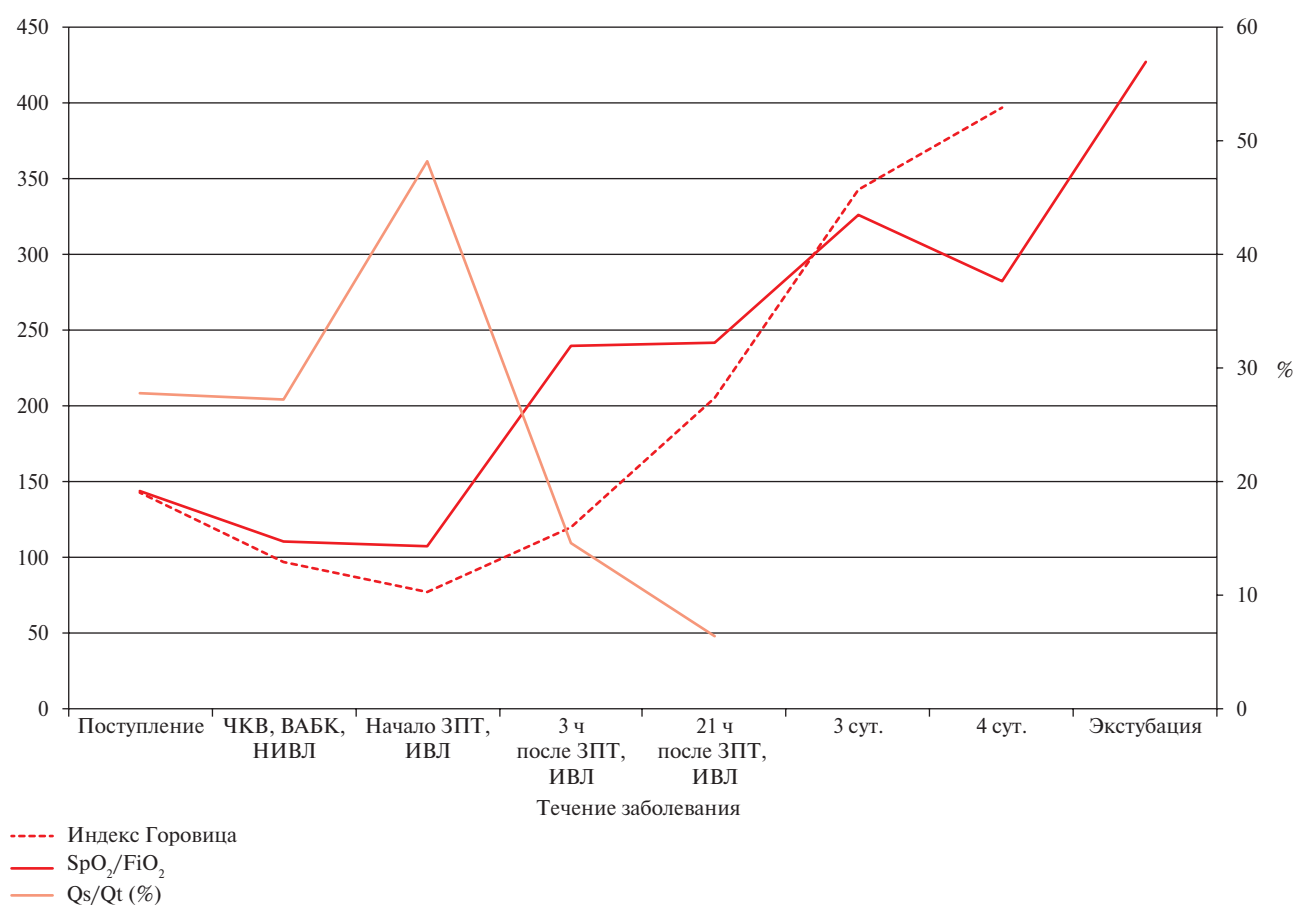


Рис. 4 Динамика показателей оксигенации и фракции внутрилегочного шунтирования.

Примечание: ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

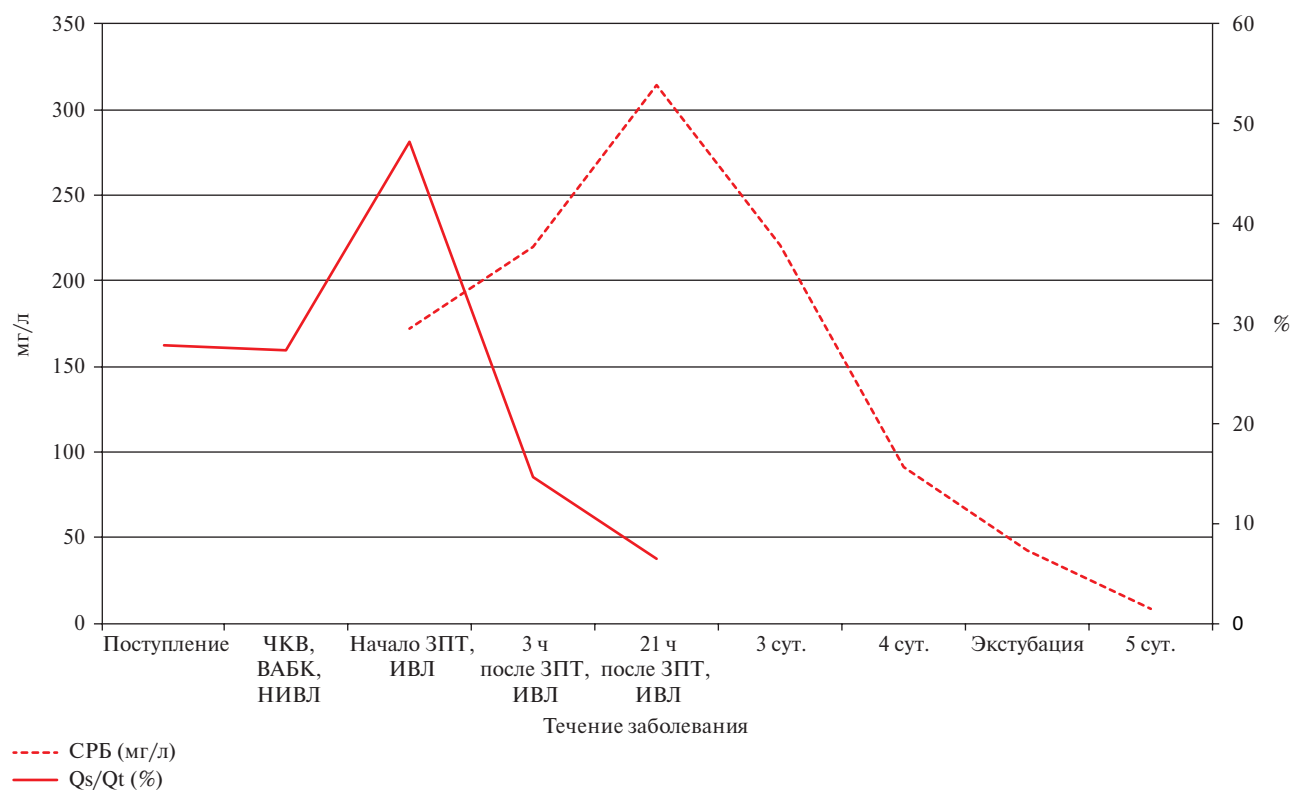


Рис. 5 Динамика фракции внутрилегочного шунтирования (Qs/Qt) в сравнении с динамикой уровня СРБ.

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

тривенная (в/в) антибактериальная терапия эртапенемом 1000 мг/сут., назначен дексаметазон 20 мг в/в 2 раза/сут. Через 6 ч после начала ЗПТ наблюдалась положительная динамика уровня СРБ и снижение фракции внутрилегочного шунтирования крови (рисунок 5).

На 2-е сут. с момента поступления по результатам мультиспиральной компьютерной томографии легких выявлено наличие двусторонней инфильтрации. Эртапенем был заменен меропенемом по 500 мг в/в 4 раза/сут. При посеве промывных вод из бронхиального дерева, мочи и крови, взятой на 2-е сут. от поступления, роста патологической микрофлоры не выявлено. По результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из зева и носоглотки (2-кратно с интервалом в трое сут.), а также уровню IgG и IgM, данных, свидетельствующих о наличии коронавирусной инфекции, получено не было.

На 4-е сут. госпитализации проводимая терапия привела к улучшению состояния. Закончен 63-часовой сеанс ЗПТ, на фоне постепенного отлучения от ИВЛ и дальнейшего положительного теста на спонтанное дыхание, пациент экстубирован [15], незамедлительно начата респираторная терапия методом интраплевральной перкуссионной вентиляции (интраплевральный перкуссионатор IPV-2С) в течение 6 ч, с перерывами. Одновременно с интраплевральной перкуссионной вентиляцией начата респираторная поддержка в виде неинвазивной вентиляции легких, продолжавшаяся в течение 3-х сут. На 4-е сут. остановлена внутриаортальная баллонная контрпульсация, гемодинамика поддерживалась минимальными дозами симпатомиметиков. В течение 3-х сут. состояние оставалось стабильным, отмечалось объективное и субъективное улучшение состояния, гемодинамика стабилизировалась без медикаментозной поддержки. Пациент переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в палату. Через 7 сут. выписан на амбулаторное долечивание.

Литература/References

1. Lesage A, Ramakers M, Daubin C, et al. Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 157 patients. *Crit Care Med.* 2004;32(1):100-5. doi:10.1097/01.CCM.0000098605.58349.76.
2. Vallabhajosyula S, Kashani K, Dunlay SM, et al. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the USA, 2000-2014. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):96. doi:10.1186/s13613-019-0571-2.
3. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(4):337-49. doi:10.1055/s-2006-948288.
4. Ariza Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente-Tordera V, et al. Invasive mechanical ventilation in acute coronary syndromes in the era of percutaneous coronary intervention

Заключение

Понимание патофизиологии ОРДС приводит к разработке новых методов и упредительных подходов, направленных на устранение ОРДС, а также чрезмерной повреждающей организм активности иммунитета и перегрузку недыхательных функций легких. Эти стратегии мало используются на практике ввиду ограниченных ресурсов, малого опыта специалистов и недостаточности доказательной базы. Однако именно эти методы интенсивной терапии нуждаются в дальнейшем исследовании для раскрытия механизма действия, обоснования их применения у определенных групп больных, понимания конечного эффекта лечения и снижения летальности.

В приведенном случае использование показателя фракции внутрилегочного шунтирования крови (Q_s/Q_t) способствовало максимально ранней — до возникновения развернутой клинической картины, повышения уровня биохимических маркеров и рентгенологических изменений — верификации ОРДС, что позволило своевременно начать прицельную терапию (антимикробную, противовоспалительную), выбрать необходимую стратегию вентиляции легких, своевременно использовать ЗПТ по внепочечным показаниям. Все эти мероприятия привели к устранению гипоксемии до возникновения необратимых осложнений. Таким образом, дальнейшее изучение и использование данного показателя является актуальным и перспективным вопросом неотложной медицины, особенно применительно к ОИМ, осложненному ОДН.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения (дата подписания 23.03.2021).

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

5. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013;2(2):109-17. doi:10.1177/2048872613484686.
6. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144):160116. doi:10.1183/16000617.0116-2016.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
8. Villar J, Schultz MJ, Kacmarek RM. The LUNG SAFE: a biased presentation of the prevalence of ARDS! *Crit Care.* 2016;20(1):108. doi:10.1186/s13054-016-1273-x.
9. Komiya K, Akaba T, Kozaki Y, et al. A systematic review of diagnostic methods to differentiate acute lung injury/acute

- respiratory distress syndrome from cardiogenic pulmonary edema. Crit Care. 2017;21(1):228. doi:10.1186/s13054-017-1809-8.
9. Schmickl CN, Shahjehan K, Li G, et al. Decision support tool for early differential diagnosis of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema in medical critically ill patients. Chest. 2012;141(1):43-50. doi:10.1378/chest.11-1496.
 10. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(24):2564-75. doi:10.1056/NEJMoa062200.
 11. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1334-49. doi:10.1056/NEJM200005043421806.
 12. Kaynar AM, Pinsky MR. Respiratory Failure. Medscape. 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/167981-overview>.
 13. Bilan N, Dastranji A, Behbahani AG. Comparison of the spo2/fio2 ratio and the pao2/fio2 ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. J Cardiovasc Thorac Res. 2015;7(1):28-31. doi:10.15171/jcvtr.2014.06.
 14. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):179-84. doi:10.1159/000339789.
 15. Zein H, Baratloo A, Negida A, Safari S. Ventilator Weaning and Spontaneous Breathing Trials; an Educational Review. Emerg (Tehran). 2016;4(2):65-71.

Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования

Мингалимова А. Р.^{1,2}, Драпкина О. М.¹, Сагиров М. А.², Мазанов М. Х.², Бикбова Н. М.², Аргир И. А.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Москва; ²ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования регистрируется в 20–60% случаев и способствует повышению ранней и отсроченной послеоперационной летальности. Цель обзора — анализ литературы, посвященной исследованиям причинно-следственных связей между повреждающими факторами и развитием миокардиального воспаления на каждом этапе хирургического лечения у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. В обзоре миокардиальное воспаление рассматривается с точки зрения континуума — хронического процесса, берущего свое начало с момента повреждения эндотелия коронарной артерии и непрерывно протекающего в рамках патогенеза ФП после операции коронарного шунтирования. Впервые вводится понятие «воспалительный континуум» для послеоперационной ФП. В рамках обзора обсуждены основные и новейшие лабораторные и инструментальные маркеры местного и системного воспалительного ответа, информативные в отношении оценки тяжести и перспективные для улучшения подходов к диагностике и профилактике послеоперационной ФП. При подготовке обзора использованы доступные материалы из российских и зарубежных библиотечных баз данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library.

Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г. На основании анализа имеющихся исследований можно сделать вывод, что воспаление является не просто свидетельством ФП, а играет причинную роль в ее патогенезе на каждом этапе хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, атеросклероз, воспаление, воспалительный континуум, фиброз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/10-2021

Рецензия получена 12/11-2021

Принята к публикации 22/12-2021



Для цитирования: Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Бикбова Н. М., Аргир И. А. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3094. doi:10.15829/1728-8800-2022-3094

Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery

Mingalimova A. R.^{1,2}, Drapkina O. M.¹, Sagirov M. A.², Mazanov M. Kh.², Bikbova N. M.², Argir I. A.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) after coronary bypass surgery is recorded in 20–60% of patients and increase the early and long-term postoperative mortality. The aim of the review is to analyze the studies on causal relationships between damaging factors and the development of myocardial inflammation at each stage of surgical treatment in patients with multivessel coronary artery disease. In the review, myocardial inflammation is considered from the point of view of a continuum — a chronic process that originates from the coronary endothelium damage and continuously proceeds within the AF pathogenesis after coronary bypass surgery. For the first time, the concept of inflammatory continuum for postoperative AF is introduced. The review discusses the main and latest laboratory and instrumental markers of local and systemic inflammatory response, which are informative in terms of severity and promising for improving approaches to the diagnosis and prevention of postoperative AF. The review was prepared using

available materials from Russian and foreign library databases (PubMed, Medline, Web of Science and Cochrane Library). The search depth was >25 years since 1996. Based on the analysis of available studies, we concluded that inflammation is not just evidence of AF, but plays a causal role in its pathogenesis at each stage of surgical myocardial revascularization.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, atherosclerosis, inflammation, inflammatory continuum, fibrosis.

Relationships and Activities: none.

Mingalimova A. R.* ORCID: 0000-0002-2379-9631, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Sagirov M. A. ORCID: 0000-0002-2971-9188, Mazanov M. Kh. ORCID: 0000-0003-4145-1337,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alfia.ravisovna@mail.ru

Тел.: +7 (986) 909-33-59

[Мингалимова А. Р.* — аспирант, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-2379-9631, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Сагиров М. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-2971-9188, Мазанов М. Х. — к.м.н., с.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4145-1337, Бикбова Н. М. — н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-3037-3292, Аргир И. А. — м.н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0003-4078-5263].

Bikbova N. M. ORCID: 0000-0002-3037-3292, Argir I. A. ORCID: 0000-0003-4078-5263.

*Corresponding author: alfiia.ravisovna@mail.ru

Received: 20/10-2021

Revision Received: 12/11-2021

Accepted: 22/12-2021

For citation: Mingalimova A. R., Drapkina O. M., Sagirov M. A., Mazanov M. Kh., Bikbova N. M., Argir I. A. Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3094. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3094

ИК — искусственное кровообращение, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Миокардиальное воспаление и фиброз играют ключевую роль в патогенезе ФП.
- Современные методы исследования позволяют диагностировать миокардиальный фиброз и воспаление на каждом этапе хирургического лечения.

Что добавляют?

- Выполнение инструментально-лабораторных исследований для выявления миокардиального фиброза и воспаления может позволить выявить группу высокого риска развития послеоперационной ФП после операции коронарного шунтирования.
- Впервые вводится понятие “воспалительный континуум” для послеоперационной ФП.

Key messages

What is already known about the subject?

- Myocardial inflammation and fibrosis play a key role in the AF pathogenesis.
- Modern research methods allow diagnosing myocardial fibrosis and inflammation at every stage of surgical treatment.

What might this study add?

- Performing paraclinical investigations to detect myocardial fibrosis and inflammation may reveal a group at high risk of postoperative AF after coronary bypass surgery.
- For the first time the concept of inflammatory continuum for postoperative AF is introduced.

Согласно литературным данным, фибрилляция предсердий (ФП) после операции коронарного шунтирования (КШ) регистрируется в 20–60% случаев и чаще всего характеризуется кратковременными пароксизмами, возникающими в промежутках между 2 и 4 сут. послеоперационного периода. Послеоперационная ФП (ПОФП) способствует удлинению госпитального периода, повышает раннюю и отсроченную послеоперационную летальность ввиду развития расстройств центральной и системной гемодинамики, а также нарушений мозгового кровообращения кардиоэмболической этиологии [1].

Патогенез развития ПОФП до конца не изучен. Совокупность всех факторов, непрерывно повреждающих кардиомиоциты и активирующих воспалительный каскад в миокарде, условно можно разделить на 3 группы: дооперационные, интраоперационные и послеоперационные (рисунок 1). С целью наилучшего отражения непрерывности и последовательности процесса воспаления в миокарде нами предложен термин “воспалительный континуум” в рамках патогенеза ПОФП.

Цель обзора — анализ литературы, посвященной исследованиям причинно-следственных связей между повреждающими факторами и развитием воспалительного процесса в миокарде на каждом этапе хирургического лечения у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Кроме того, в обзоре представлен анализ возможностей лабораторных и инструментальных методов диагностики и оценки выраженности миокардиального воспаления в рамках патогенеза ПОФП. Обзор адресован практикующим кардиологам и сердечно-сосудистым хирургам для разъяснения возможных механизмов развития ПОФП после операции КШ.

Материал и методы

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane Library с использованием ключевых слов “послеоперационная фибрилляция предсердий”, “ишемическая болезнь сердца”, “аортокоронарное шунтирование”, “атеросклероз”, “воспаление”, “фиброз”. Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г.



Рис. 1 Воспалительный континуум в патогенезе ПОФП.
Примечание: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий.

Результаты

Предоперационный период

Главной особенностью группы пациентов, которым показана операция КШ, является хронический коронарный синдром ввиду наличия много-сосудистого атеросклеротического поражения КА.

Как известно, ранним триггером атерогенеза служит повреждение эндотелия различными факторами, воздействующими со стороны просвета артерии. Эти же факторы обуславливают высвобождение синглетного кислорода, окисление липопротеинов низкой плотности и способствуют их проникновению в субинтимальное пространство [2, 3]. Активированные кислородом эндотелиальные клетки продуцируют молекулы клеточной адгезии и хемокины. Это способствует прилипанию лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные липопротеины низкой плотности, потенцируя, тем самым, воспаление в сосудистой стенке [3].

Широкий спектр цитокинов контролирует все стадии атеросклероза и включает: семейство интерлейкинов (ИЛ), в частности, ИЛ-1, семейство факторов некроза опухоли-альфа (ФНО-α), хемокины, семейство трансформирующих ростовых

факторов-β, цитокины, ассоциированные с костной системой, а также матриксные металлопротеиназы (ММП), интерфероны и другие факторы роста.

Исследование CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), выполненное в 2017г, подтвердило правомерность воспалительной теории атеротромбоза. Согласно полученным результатам, применение человеческих моноклональных антител к воспалительному цитокину ИЛ-1β привело к снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, имеющих повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), определенного высокочувствительным методом (>2 мг/л) [4].

ИЛ-1β был выбран в роли мишени в связи с тем, что он вовлечен в целый ряд механизмов, обуславливающих развитие атеротромботической бляшки, включая индукцию прокоагулянтной активности, стимуляцию адгезии моноцитов и лейкоцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и рост гладкомышечных клеток сосудов. Один из важных механизмов, определяющий патогенный потенциал ИЛ-1, связан с его способностью индуцировать синтез ИЛ-6 [5].

В свою очередь ИЛ-6, как воспалительный цитокин, вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфо-

цитами, а также клетками эндотелия КА и кардиомиоцитами [3, 6]. ИЛ-6 — единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез белков острой фазы в гепатоцитах (в т.ч. СРБ и фибриногена). Еще в 1996г Aranki SF, et al. обследовали 110 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и выявили корреляцию между *174G/C* геном ИЛ-6, выраженной воспалительной реакцией и развитием ПОФП [7].

В исследовании Mohammadpanah M, et al. (2020) сравнивался уровень экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов-кандидатов на операцию КШ с контрольной группой без сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты анализа методом полимеразной цепной реакции свидетельствовали, что средний уровень рибонуклеиновой кислоты ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением КА был значительно выше, чем в контрольной группе [8].

Ряд авторов отводят ведущую роль в развитии неспецифического воспаления ангиотензину II, который, помимо активации ИЛ-6, стимулирует синтез ФНО- α . ФНО- α , впервые идентифицированный в 1975г, согласно опытам Zuo S, et al., увеличивает спонтанное высвобождение Ca^{2+} [9], а также активирует передачу сигналов и может способствовать электрическому, структурному и сократительному ремоделированию предсердий, что является отличительным признаком молекулярной патофизиологии ФП. В опытах на мышах повышенный уровень ФНО- α способствовал развитию предсердного фиброза, изменяя экспрессию гена коннексина-40 и, тем самым, увеличивая секрецию коллагена [10].

В ответ на выброс ФНО- α и ИЛ-6, гепатоцитами активируется синтез СРБ. Считается, что целевым уровнем СРБ является значение $<2,0$ мг/л, при котором воспаление в сосудистой стенке, скорее всего, отсутствует. Вместе с тем, уровень высокочувствительного СРБ $>2,0$ мг/л рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом [3].

Как уже было сказано ранее, под действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , макрофагами, локализованными в атеросклеротической бляшке, продуцируются ММП нескольких типов.

ММП — это семейство Са- и Zn-зависимых эндопептидаз, структурно и функционально схожих, способных модифицировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы. В настоящее время описано >60 ММП, из которых >20 обнаруживаются в тканях человека. Наиболее изученными ММП в контексте ишемической болезни сердца и ФП являются ММП-9, ММП-7 и ММП-3, играющие также ключевую роль в стабилизации бляшки и развитии миокардиального фиброза в предсердиях [11–13].

В исследовании Рубаненко А. О. и др. (2018) наличие G аллеля ММП-9 *A820G* достоверно ас-

социировалось с развитием ПОФП у пациентов в возрасте >65 лет [11].

Одним из последних направлений в рамках исследования атерогенеза стало изучение роли белка нетрина-1. Однако данные, полученные в исследованиях, противоречивы. Так, Ramkhelawon B, et al. показали, что жировая ткань продуцирует большое количество нетрина-1, способствуя удержанию макрофагов, хроническому воспалению и развитию инсулинорезистентности [14]. В то же время Claro V, et al. (2020) выявили, что уровень нетрина-1 в плазме обратно коррелирует с воспалением в артериальной стенке, а также с общим объемом бляшек. Скорее всего, это связано с тем, что про- и противовоспалительные эффекты белка зависят от его временной и пространственной экспрессии. Нетрин-1, полученный из эндотелия, играет защитную роль, в то время как изоформа, секретируемая в атеросклеротической бляшке макрофагами, обладает проатерогенным эффектом [15]. В любом случае, истинная роль двух изоформ нетрина-1 в разных типах клеток в контексте атеросклероза требует дополнительного изучения.

При дальнейшем развитии атеросклеротического процесса коронарный кровоток снижается и развивается дефицит кислорода в миокарде. Пораженные клетки переходят на гораздо менее эффективный, анаэробный, путь метаболизма, с синтезом и продукцией лактата во внеклеточную среду, тем самым, закисляя ее [3].

Развитие ацидоза сопряжено с денатурацией белка и активацией внутриклеточных протеаз, повышающих риск разрушения клеточной мембраны (перекисное окисление липидов) и высвобождения внутриклеточных макромолекул в межклеточное пространство. Поскольку иммунная система незнакома с внутриклеточными макромолекулами, иммунологическая толерантность к ним отсутствует. Иммунная система активируется, происходит дальнейшее повреждение клетки и продолжается воспалительный процесс.

Поскольку атеросклероз — прогрессирующее заболевание, можно предположить существование корреляции между уровнем маркеров воспаления и выраженностью атеросклеротического процесса в КА. Например, в работе Soltan G, et al. (2020) у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом отмечалась тенденция к увеличению сывороточной концентрации галектина-3 в зависимости от количества вовлеченных КА [16].

Завершающим этапом хронического воспалительного процесса в миокарде является ремоделирование сердца вследствие развития миокардиального фиброза. По мере снижения концентрации креатинфосфата и аденозинтрифосфорной кислоты в клетках повышается концентрация неорганического фосфора, который уже через несколько

секунд после нарушения коронарной перфузии ингибирует сократимость миокарда. Аккумуляция продуктов окисления и неспособность адаптироваться к стрессу, вызванному активными формами кислорода, приводит к активации иммунной системы с развитием профибротического состояния [17]. Данный процесс подвержен влиянию многочисленных гуморальных факторов. Воспалительные сигналы (ФНО- α , ИЛ-6) приводят к гипертрофии кардиомиоцитов и к снижению сократительной способности миокарда.

В настоящее время стандартом верификации фиброза в миокарде является гистопатологический анализ ткани миокарда (полученной при эндомикардиальной биопсии) с определением объемной фракции коллагена I и III типов. Однако вследствие неравномерного распределения коллагена в миокарде возможна ошибка при заборе материала, что может явиться ограничением диагностической ценности этой процедуры. В подавляющем большинстве исследований образцы для оценки фиброза, как субстрата ПОФП, были получены из правого предсердия [18], и только в нескольких исследованиях изучали ткань левого предсердия (ЛП) [19]. Хотя, некоторые авторы [20] показали наличие диффузного фиброза миокарда на основании результатов аутопсий правого желудочка у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями без явлений сердечной недостаточности, а также у пациентов с идиопатической ФП. Такие наблюдения характеризуют фиброз миокарда как генерализованный процесс [17].

Goette A, et al. (2002) методом регрессионного анализа изучили взаимоотношения между объемом предсердного фиброза и развитием ПОФП: при объеме фиброза <13,8% ФП в послеоперационном периоде развилась у 16% пациентов; при объеме фиброза 13,9-23% — у 21% больных, а при объеме фиброза >23% — у 33% [21].

С целью поиска альтернативы эндомикардиальной биопсии ведутся активные исследования по разработке и изучению неинвазивных методов диагностики миокардиального фиброза. Совершенствование технологии магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием позволяет визуализировать предсердный миокард как у пациентов с впервые выявленной ФП, так и у лиц, перенесших инвазивные вмешательства [22].

Особый интерес представляет диагностика биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. К ним относятся маркеры синтеза коллагена: карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, который образуется при внеклеточном превращении проколлагена I типа в фибриллярный коллаген I, и N-концевой пропептид проколлагена III типа, образующийся при внеклеточном пре-

вращении проколлагена III в фибриллярный коллаген III. Маркером деградации коллагена служит C-терминальный телопептид коллагена I типа, маркером активности фибробластов — трансформирующий фактор роста $\beta 1$, а маркерами угнетения деградации коллагена — тканевые ингибиторы ММП-1 [23].

В исследовании, проведенном Rizvi F, et al. (2020), сообщается о повышенном предоперационном уровне N-концевого пропептида проколлагена III типа и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа у пациентов с послеоперационной ФП по сравнению с пациентами без ПОФП, который коррелировал со степенью фиброза предсердий [24].

Упомянутый ранее галектин-3 также играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярном уровне. Содержание галектина-3 может отражать выраженность фиброзного аритмогенного субстрата независимо от того, что изначально послужило причиной развития фиброза миокарда. В исследовании Hernández-Romero D, et al. (2017), включавшем 100 пациентов, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства, уровень галектина-3 значимо коррелировал с выраженностью фиброза миокарда предсердий, подтвержденного гистологически, а также был предиктором возникновения ПОФП [25].

Еще одним перспективным маркером фиброза миокарда может стать фибронектин — главный адгезивный гликопротеин фибробластов и межклеточного матрикса. Фибронектин участвует во многих биологических процессах, таких как воспаление, регенерация, фагоцитоз, свертываемость крови и синтез коллагена. Фибронектин был назван “главным организатором” сборки молекул межклеточного матрикса. Однако в настоящее время имеются лишь немногочисленные сведения о взаимосвязи уровня сывороточного фибронектина с риском возникновения ФП [26]. В исследовании Canpolat U, et al. (2015) были представлены данные о том, что содержание плазменной формы фибронектина статистически было значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых лиц, и коррелировало с индексом объема ЛП. Фибронектин был назван предиктором структурного ремоделирования ЛП [27]. Однако данных, подтверждающих корреляцию между концентрацией фибронектина и риском развития ПОФП, в современной литературе не представлено. На данном этапе требуется проведение большего количества исследований для определения места данного маркера в патогенезе ПОФП.

Интраоперационный период

В настоящее время “золотым стандартом” реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА является проведение

операции КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). При этом использование ИК рассматривается в качестве главной причины развития системной воспалительной реакции. Подобный ответ организма на перфузию вызван контактом крови с чужеродными поверхностями экстракорпорального контура и активацией системы комплемента, травматизацией форменных элементов крови в турбулентном потоке, гипероксией и гипотермией, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, а также повреждением тканей операционного поля [28]. В совокупности эндотоксины, компоненты комплемента, прооксиданты и погибшие клетки запускают системный воспалительный ответ с высвобождением большого количества медиаторов, среди которых ведущую роль играют цитокины, индуцирующие дополнительный каскад гуморальных и клеточных реакций [29].

Послеоперационное повышение уровня СРБ у кардиохирургических пациентов может отражать степень развития системного воспалительного процесса с источником в перикардальном пространстве, а также быть предиктором развития ПОФП. Значения ИЛ-6 были существенно выше после операции с ИК у пациентов с развившейся ПОФП, чем в группе больных без нарушения ритма [30].

Местная воспалительная реакция во время операции КШ обусловлена длительностью ишемии миокарда вследствие пережатия аорты, а также развитием реперфузионного повреждения сердца после восстановления кровотока. Описанные факторы являются основными причинами развития окислительного стресса в миокарде. Окислительный стресс объясняется повышением содержания внутриклеточного кальция, повышением уровня митохондриальных каспаз, ухудшением межклеточных щелевых контактов и сокращения рефрактерного периода кардиомиоцитов [31, 32].

Значительную роль в развитии окислительного стресса играет супероксиддисмутаза [31]. При сравнении показателей окислительного стресса между группами без ПОФП и с ПОФП в послеоперационном периоде концентрация супероксиддисмутазы оказалась выше в группе с ПОФП на 51,6% ($p=0,0001$) [33]. В то же время длительное употребление продуктов, богатых антиоксидантами [32], терапия статинами [30] связаны со снижением частоты ПОФП.

Дополнительным фактором риска развития ПОФП является интраоперационная анемия. Кровопотеря, особенно остро развившаяся, вызывает активацию адренергической системы и является еще одной причиной ишемического повреждения кардиомиоцитов предсердий и проводящей системы сердца.

В настоящее время основным способом защиты миокарда при кардиохирургических операциях с использованием ИК является методика кардио-

плегии — фармакологически вызванная остановка сердца (часто в сочетании с его охлаждением). Основная цель защиты миокарда — предотвращение обратимой постишемической дисфункции деятельности сердца (феномен “оглушения” миокарда) и необратимого повреждения кардиомиоцитов, что является следствием ишемии миокарда и/или повреждения по типу ишемии-реперфузии [34].

Дополнительным фактором, направленным на защиту миокарда во время операции, может быть применение комбинированной анестезии, в состав которой входит пропофол, обладающий, по данным некоторых авторов, антиоксидантными свойствами [34, 35].

Послеоперационный период

Следующим этапом ведения пациента после операции КШ является наблюдение и лечение в условиях кардиохирургической реанимации. Пациенты, перенесшие операцию КШ, в раннем послеоперационном периоде требуют назначения инотропных препаратов. Чаще всего в практике используется комбинация добутамина с другими катехоламинами (дофамин, норадреналин, адреналин).

Гемодинамические эффекты дофамина и добутамина зависят от дозы. Высокие дозы (>10 мкг/кг/мин) увеличивают потребность миокарда в кислороде (за счет избыточного кардиотонического β_1 -ергического эффекта), с чем связывают случаи развития некроза кардиомиоцитов [34].

Помимо продолжающегося реперфузионного повреждения и действия инотропных препаратов, большую роль в развитии ПОФП играют активация симпатической нервной системы, электролитные [36] и метаболические нарушения. В послеоперационном периоде отмечается повышенный тонус симпатической нервной системы, на что указывает увеличение частоты сердечных сокращений и общего количества предсердных экстрасистол, которые часто предшествуют ПОФП [37, 38]. В то же время пери- и послеоперационное использование β -блокаторов снижает частоту возникновения ПОФП.

Предоперационное экзогенное воспаление

Еще одной возможной причиной предоперационного воспалительного процесса в миокарде, помимо хронического коронарного синдрома, может быть перенесенный (с исходом в миокардиальный фиброз) или вялотекущий миокардит. Отсутствие специфической клинической картины, четкой связи с перенесенной инфекцией, изменений на электрокардиографии и эхокардиографии не позволяют заподозрить наличие миокардита до операции КШ, а спонтанное выздоровление полностью исключает дальнейший диагностический поиск в этом направлении.

Единственным достоверным способом диагностики является эндомикардиальная биопсия. В исследовании Шелемехова А. Е. и др. (2019) паци-

ентам с идиопатической ФП во время проведения радиочастотной абляции была выполнена биопсия эндомикарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Степень активности воспаления и выраженности фиброза оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии. В результате, среди 101 пациента с единственным признаком заболевания сердца в виде ФП гистологические критерии активного лимфоцитарного миокардита были выявлены у 39 (38,6%) человек. У всех пациентов воспалительные изменения были ассоциированы с наличием в миокарде вирусных антигенов [39].

В связи с эпидемиологической обстановкой в мире все чаще появляются данные о манифестации миокардита на фоне заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*) [40]. По результатам исследования Giustino G, et al. (2020), повреждение миокарда встречается у 25% госпитализированных пациентов с COVID-19 и связано с высоким риском летальных исходов [41].

Выполнение эндомикардиальной биопсии для верификации воспалительного процесса в миокарде сопряжено с рядом технических трудностей и риском осложнений. В связи с этим на помощь врачу с целью верификации диагноза приходят диагностические методы ядерной медицины. Одним из перспективных методов диагностики миокардита является однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc Пирфотехом или с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc-эксаметазимом (^{99m}Tc-НМРАО, HexaMethylPropyleneAmine Oxime).

В исследовании Сазоновой С.И. и др. (2015) пациентам с персистирующей формой ФП неяс-

ной этиологии проводили скintiграфию миокарда с ^{99m}Tc Пирфотехом, совмещенную с перфузионной скintiграфией миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ (МетоксиИзоБутил Изонитрил). Полученные данные сопоставляли с результатами эндомикардиальной биопсии обследованных больных. В результате, чувствительность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc Пирфотехом в диагностике латентных воспалительных изменений миокарда у больных с ФП составила 82%, специфичность — 80%, диагностическая точность — 82%, что свидетельствует о высокой диагностической значимости данного метода [42].

Заключение

При подведении итогов литературного поиска было установлено, что в литературе появляется все больше доказательств того, что воспаление является не просто свидетельством ФП, а играет причинную роль в ее патогенезе. Определение предикторов развития ПОФП является чрезвычайно актуальным как для фундаментальной науки, так и для практической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии (в контексте повышения благоприятных исходов после операции КШ). Подчеркивается, что понимание последовательности, очередности развития воспалительного процесса в рамках патогенеза ПОФП делает естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных состояний, а также о своевременной ранней профилактике атеросклероза, включая первичную доклиническую.

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

Литература/References

- Petrakova ES, Savina NM, Molochkov AV. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Risk Factors, Prevention and Treatment. *Kardiologiya*. 2020;60(9):134-48. (In Russ.) Петракова Е. С., Савина Н. М., Молочков А. В. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2020;60(9):134-48. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1074.
- Kirichenko AA. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis — is it a new promising trend? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18-22. (In Russ.) Кириченко А. А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе — новое перспективное направление? *Consilium Medicum*. 2018;20(5):18-22. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.18-22.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemias, atherosclerosis and coronary heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: Publishing house LLC "PatiSS", 2020. p. 295. (In Russ.) Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва: Издательство ООО "ПатиСС", 2020. с. 295. ISBN: 978-5-90363-366-1.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:28-34. (In Russ.) Насонов Е. Л., Попкова Т. В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:28-34. doi:10.14412/1995-4484-2018-28-34.
- Su JH, Luo MY, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi:10.3389/fphar.2021.745061.
- Skuratova MA, Duplyakov DV, Zemlyanova ME. Genetic aspects of the development of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2011;63(63):66-9. (In Russ.) Скуратова М. А., Дупляков Д. В., Землянова М. Е. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2011;63(63):66-9.
- Mohammadpanah M, Heidari MM, Khatami M, et al. Relationship of hypomethylation CpG islands in interleukin-6 gene promoter with IL-6 mRNA levels in patients with coronary atherosclerosis.

- J Cardiovasc Thorac Res. 2020;12(3):214-21. doi:10.34172/jcvtr.2020.37.
9. Zuo S, Li L-I, Ruan Y-f, et al. Acute administration of tumour necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes, EP Europace. 2018;20(8):1367-74. doi:10.1093/europace/eux271.
10. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. Circ J. 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.cj-12-1155.
11. Rubanenko AO, Rubanenko OA, Limareva LV, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and development of postoperative atrial fibrillation in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):48-52. (In Russ.) Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Лимарева Л.В. и др. Генетические полиморфизмы матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и развитие послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):48-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-48-52.
12. Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis. Clin Chem Lab Med. 2018;56(1):147-56. doi:10.1515/cclm-2017-0156.
13. Ivanoschuk DE, Ragino Yul, Shakhshneider EV, et al. Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of rna: pilot study. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):52-8. (In Russ.) Иванощук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В. и др. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):52-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
14. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. Nat Med. 2014;20(4):377-84. doi:10.1038/nm.3467.
15. Claro V, Ferro A. Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis. JRSM Cardiovasc Dis. 2020;25(9):2048004020959574. doi:10.1177/2048004020959574.
16. Soltan G, Samy N, Mashal A. Galectin 3 Level in Patients with Acute Coronary Syndrome and its Relation to Severity of Coronary Artery Disease. World J Cardiovasc Dis. 2020;10:784-95. doi:10.4236/wjcd.2020.1012075.
17. Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Terapevticheskii arkhiv. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
18. Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. Heart Lung Circ. 2016;25(10):993-9. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003.
19. Mommersteeg MT, Christoffels VM, Anderson RH, et al. Atrial fibrillation: a developmental point of view. Heart Rhythm. 2009;6(12):1818-24. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.011.
20. Treibel TA, White SK, Moon JC. Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2014;7(3):9254. doi:10.1007/s12410-013-9254-9.
21. Goette A, Juenemann G, Peters B, et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery. Cardiovasc Res. 2002;54(2):390-6. doi:10.1016/S0008-6363(02)00251-1.
22. Aparina OP, Stukalova OB, Ternovaya SK. Magnetic resonance imaging with delayed contrast in atrial fibrillation: first achievements and perspectives. Medical imaging. 2017;4:47-57. (In Russ.) Анапина О.П., Стукалова О.В., Терновой С.К. Магнитнорезонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы. Медицинская визуализация. 2017;4:47-57. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-47-57.
23. Drapkina OM, Ziatenkova EV. Fibrosis markers in metabolic syndrome. RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2016;(26):1727-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;26:1727-31.
24. Rizvi F, Mirza M, Olet S, et al. Noninvasive biomarker-based risk stratification for development of new onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Int J Cardiol. 2020;307:55-62. doi:10.1016/j.ijcard.2019.12.067.
25. Hernández-Romero D, Vilchez JA, Lahoz Á, et al. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation. Sci Rep. 2017;7:40378. doi:10.1038/srep40378.
26. Moseichuk KA, Sinyava AS, Filippov EV. Markers of myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. Doctor. Ru. 2020;19(5):14-8. (In Russ.) Мосейчук К.А., Синяева А.С., Филиппов Е.В. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. Доктор.Ру. 2020;19(5):14-8. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18.
27. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015;43(3):259-68. doi:10.5543/tkda.2015.83893.
28. Velikanova EA, Golovkin AS, Matveeva VG, et al.; eds. L. S. Barbarash, E. V. Grigoriev. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Research Institute complex. problems of cardiovascular diseases Sib. branch of the RAMS. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2013. 10-149. (In Russ.) Великанова Е.А., Головкин А.С., Матвеева В.Г. и др.; под ред. Л.С. Барбараша, Е.В. Григорьева. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2013. 10-149. ISBN: 978-5-202-01182-5.
29. Ponasenko AV, Sinitsky MYu, Khutornaya MV, et al. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). General Reanimatology. 2017;13(6):48-59. (In Russ.) Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. и др. Генетические макеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии. Общая реаниматология. 2017;13(6):48-59. doi:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
30. Bockeria OL, Kanametov TN. Postoperative atrial fibrillation: the role of inflammatory cytokines and the use of colchicine as a prophylactic agent. Ann arrhythm. 2015;3. (In Russ.) Бокерия О.Л., Канаметов Т.Н. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. Анналы аритм. 2015;3.
31. Rubanenko OA, Fatenkov OV, Khokhlunov SM, et al. A role of superoxide dismutase in development of post-operation atrial

- fibrillation in coronary heart disease patients. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):20-4. (In Russ) Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. и др. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):20-4. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-20-24.
32. Costanzo S, De Curtis A, di Niro V, et al. Polyphemus Observational Study Investigators. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(4):1175-82.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.035.
33. Rubanenko OA, Rubanenko AO, Shchukin YuV, et al. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3896. (In Russ.) Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. и др. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3896. doi:10.15829/1560-4071-2020-3896.
34. Khubulava GG, Avaliani VM. Protection of the myocardium in coronary artery bypass grafting: current state of the problem. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2013;6(5):42-7. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Авалиани В.М. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;6(5):42-7.
35. Li Volti G, Murabito P, Attagui G, et al. Antioxidant properties of propofol when oxidative stress sleeps with patients. EXCLI J. 2006;5:25-32.
36. Kaiviciute D, Blann AD, Balakrishnan B, et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. Thromb Haemost. 2010;104(1):122-7. doi:10.1160/TH09-12-0837.
37. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. Circ Res. 2014;114(9):1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
38. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. Ann Thorac Surg. 1995;60(6):1709-15. doi:10.1016/0003-4975(95)00718-0.
39. Shelemekhov AE, Batalov RE, Usenkov SYu, et al. Clinical efficacy of catheter treatment for atrial fibrillation depending on histological changes in the myocardium. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3418. (In Russ.) Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю. и др. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3418. doi:10.15829/1560-4071-2020-3418.
40. Taha ME, Alsafi W, Taha M, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases. Cureus. 2020;12(5):e8066. doi:10.7759/cureus.8066.
41. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
42. Sazonova SI, Ilyushenkova YuN, Lishmanov YuB. The technique of radionuclide studies of inflammatory processes in the heart. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;30(4):32-5. (In Russ.) Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Лишманов Ю.Б. Методика радионуклидного исследования воспалительных процессов в сердце. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2015;30(4):32-5. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-4-32-35.

Будущее российской науки — экосистема для единого доступа к информационно-аналитическим, образовательным, экспертным, технологическим и другим ресурсам

Родионова Ю. В.^{1,2}, Демко В. В.¹, Шепель Р. Н.^{1,2}, Драпкина О. М.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: автоматизированная система учета и хранения медицинской научной информации, Research Helper, автор, рецензент, редактор, медицинские журналы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/03-2022

Принята к публикации 09/03-2022



Для цитирования: Родионова Ю. В., Демко В. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Будущее российской науки — экосистема для единого доступа к информационно-аналитическим, образовательным, экспертным, технологическим и другим ресурсам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3231. doi:10.15829/1728-8800-2022-3231

The future of Russian science is an ecosystem for unified access to information and analytical, educational, expert, technological and other resources

Rodionova Yu. V.^{1,2}, Demko V. V.¹, Shepel R. N.^{1,2}, Drapkina O. M.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases. Moscow, Russia

Keywords: automated system of accounting and storage of medical scientific information, Research Helper, author, reviewer, editor, medical journals.

Relationships and Activities: none.

Rodionova Yu. V.* ORCID: 0000-0002-6378-6317, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

YRodionova@gnicpm.ru

Received: 04/03-2022

Accepted: 09/03-2022

For citation: Rodionova Yu. V. Modern requirements for information graphics in research articles. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3231. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3231

Рецензируемые научные медицинские журналы являются структурным этапом верификации медицинской информации, которая потом будет использована специалистами для лечения пациентов и разработки профилактических программ на государственном уровне.

Объединение редакций рецензируемых журналов и научных обществ с целью решения современных задач, таких как: информационное продвижение и распространение результатов важных отечественных научных исследований в России и за

рубежом, совместное использование технологий, опыта участников и реализация инвестиционных проектов, является стратегической задачей развития российской медицины.

Целями такого альянса можно определить следующие:

1. Сохранить и укрепить престиж, поднять рейтинг значимости русскоязычных научных публикаций.

2. Разработать общие стандарты оформления научных публикаций.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: YRodionova@gnicpm.ru

[Родионова Ю. В.* — к.м.н., руководитель отдела рецензирования, редактирования и издательской деятельности, руководитель секции, ORCID: 0000-0002-6378-6317, Демко В. В. — врач-методист, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Шепель Р. Н. — зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

3. Разработать общие стандарты рецензирования и редактирования научных публикаций.

4. Обучить авторов, рецензентов и редакторов работе с научно-исследовательским материалом на разных этапах его подготовки.

5. Внедрить современные технологии обмена информацией в пространство российского научного сообщества.

6. Интегрировать российскую научную информацию в общемировую систему научных взаимосвязей.

Для реализации поставленных целей такому объединению будет необходимо выполнить следующие задачи:

1. Создать свои обучающие программы.

2. Сертифицировать своих специалистов.

3. Создать свои программы для рецензентов, авторов и репозитории.

4. Отстаивать свою точку зрения на этику публикаций и защищать имена ученых.

5. Защищать престиж своих журналов.

6. Проводить независимую экспертизу поступающих материалов.

7. Создавать свои правила оценки научной значимости исследований и статей.

8. Создавать свои институты и объединения для помощи в публикациях на коммерческой основе.

Выполнение поставленных задач требует создания единой экосистемы, которой смогут пользоваться ученые. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава

России при поддержке Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) разработали такую эко-платформу **Research Helper** (Помощник исследователя), которая предоставляет из единой точки доступа комплекс ин-

формационно-аналитических, образовательных, экспертных, технологических и других ресурсов и услуг, способствующих качественному изменению медицинских рецензируемых журналов для продвижения российских публикаций в информационном пространстве, популяризирующих российскую науку и повышающих ее международный статус.

Преимущества Автоматизированной системы учета и хранения медицинской научной информации Research Helper заключаются в следующем:

1. Разработка общих требований к оформлению научных публикаций, шаблонов рецензий, требований к представлению научного материала для авторов, руководств для рецензентов и оценки научной работы над рукописью.

2. Использование **Библиотеки научных медицинских публикаций**¹ для повышения цитируемости статей и удобства поиска и использования.

3. Использование агрегатора российских научных исследований.

4. Новостное обеспечение с возможностью быстрого распространения научных материалов среди специалистов.

5. Возможность перекрестного цитирования статей российских исследователей.

6. Обучающие программы.

7. Привлечение новых авторов.

8. Привлечение новых рецензентов.

9. Увеличение собственного престижа и “веса” в научном сообществе.

В Автоматизированную систему учета и хранения медицинской научной информации Research Helper встроен ряд следующих модулей:

1. Модуль работы с рукописями включает в себя программу с тремя уровнями подготовки отчета о проведенном научном исследовании: Автор, Рецензент, Редактор.

2. Модуль экспертизы дает возможность получить экспертную оценку рукописи и рекомендации по ее публикации в журналах Альянса.

3. Модуль по научной и издательской этике предназначен для независимой экспертизы научных публикаций, защиты прав журналов по свободе редакционной политики и разрешения сложных ситуаций, связанных с публикациями.

4. Модуль обучения авторов, рецензентов и редакторов предлагает методические пособия, лекции, мастер-классы в очном и дистанционном формате.

5. Модуль Библиотеки научных публикаций является агрегатором научных публикаций за последние три-четыре года и предназначен для использования при подготовке новых научных публикаций или в информационных целях.

6. Модуль Клинических исследований содержит постоянно обновляемую информацию о запланированных или ведущихся научных разработках в России.

7. Модуль новостной информации.

8. Модуль совместных проектов с учеными из стран СНГ в поле русскоязычных публикаций.

9. Модуль, связанный с подготовкой аспирантов и ординаторов по специальностям “Кардиология”, “Терапия” и пр.

Перечисленные модули и их содержание на текущий момент не исчерпывают наших планов по дальнейшему развитию этих направлений и включению в систему новых модулей.

Модуль **работы с рукописями** ресурса Research Helper работает сразу на трех уровнях подготовки

¹ См. пример https://ropniz.ru/doctors/library_



отчета о проведенном научном исследовании и обеспечивает возможность продвижения статьи после публикации.

Например, **первый уровень** разработан для авторов рукописей и включает в себя вопросы, связанные с подготовкой рукописи к отправке в научный журнал:

- обучающие курсы и мастер-классы: как собрать материал для статьи, как начать писать статью, выбор типа статьи, подбор литературы, работа над текстом внутри авторского коллектива;
- модуль программы для автора через личный кабинет: работа с документом, возможность совместной работы, подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации;
- ссылки на лекции (по интересам), ссылки на новые публикации по интересам;
- возможность консультации;
- выбор журнала для публикации: возможность отправки резюме рукописи на первичный просмотр;
- библиотека публикаций: коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации).

Возможности **второго уровня** помогут рецензенту в работе с научной частью рукописи:

- обучающие курсы и мастер-классы: как рецензировать статью;

— модуль программы для рецензента через личный кабинет (уникальная программа): работа с документом, подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации, формирование рецензии, получение и ответ на предложения журналов, бонусная программа;

- ссылки на лекции (по интересам), ссылки на новые публикации по интересам;
- возможность консультации;
- библиотека публикаций: коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации).

Третий уровень разработан для помощи редакторам при подготовке текста для публикации:

- обучающие курсы и мастер-классы;
- модуль программы для редактора через личный кабинет: работа с документом, возможность совместной работы с другим редактором, подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации, проверка литературных источников, работа с рецензией и рецензентом;
- ссылки на лекции (по интересам), ссылки на новые публикации по интересам;
- возможность консультации;
- библиотека публикаций: коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации).

Принципы работы основных модулей



	Обучающие курсы и мастер-классы	Модуль программы через личный кабинет	Выбор журнала для публикации	Библиотека публикаций
 1 уровень: Автор Подготовка рукописи к отправке в научный журнал	• Как собрать материал для статьи • Как начать писать статью • Выбор типа статьи • Подбор литературы • Работа над текстом внутри авторского коллектива	• Работа с документом, возможность совместной работы • Подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации • Ссылки на лекции и новые публикации • Возможность консультации	• Возможность отправки резюме рукописи на первичный просмотр	• Коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации)
2 уровень: Рецензент Работа с научной частью рукописи	• Как рецензировать статью	• Работа с документом, подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации, Формирование рецензии • Получение и ответ на предложения журналов • Бонусная программа • Ссылки на лекции и новые публикации • Возможность консультации		• Коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации)
3 уровень: Редактор Подготовка текста к публикации	• Профильные видеоматериалы, курсы по формулировке ТЗ на статьи и форматы и др.	• Работа с документом, возможность совместной работы с другими редакторами • Подбор литературы, доступ к справочной или обучающей информации • Проверка литературных источников • Взаимодействие с рецензентами и работа с рецензиями		• Коллекция графических резюме, подбор статей по тематике, клинические случаи (презентации)

Модуль работы с рукописями RH работает сразу на трех уровнях подготовки отчета о проведенном научном исследовании и обеспечивает возможность продвижения статьи после публикации

Автоматизированная система учета и хранения медицинской научной информации Research Helper является вспомогательным инструментом, но не

подменяет работу редакционных платформ журналов или их сайтов. Однако можно перечислить следующие преимущества использования системы:

— для **авторов**: наброски статей хранятся в одном месте, есть возможность совместной работы над рукописью, использование подбора литературы из библиотеки русскоязычного поля публикаций.

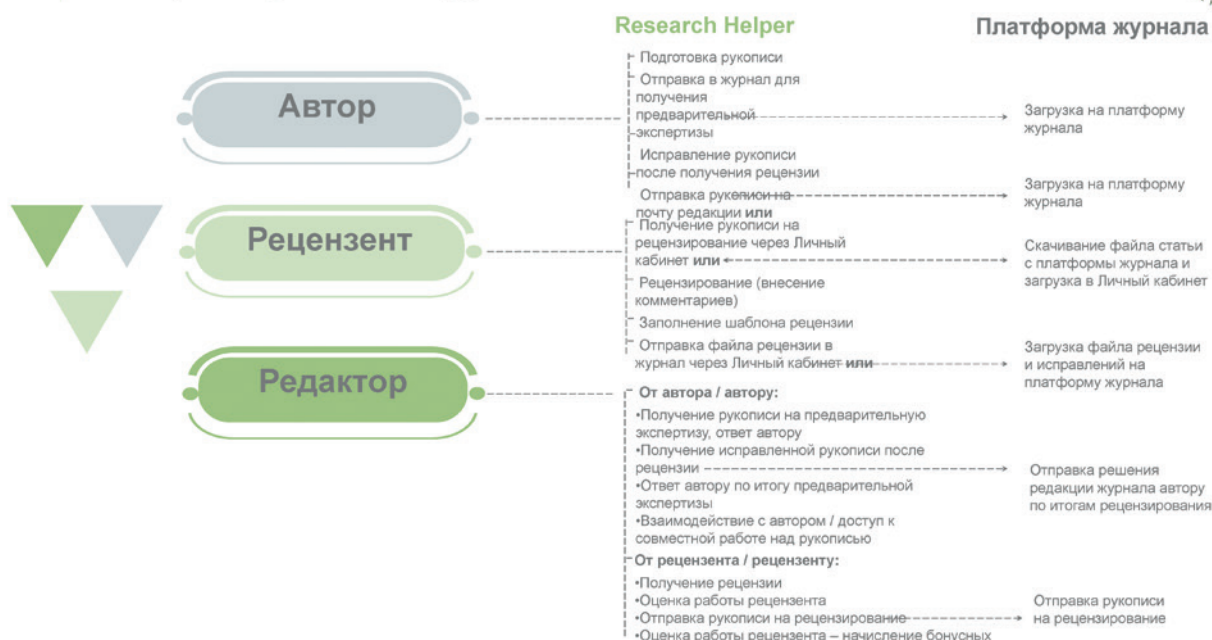
— для **рецензентов**: шаблоны рецензий, поиск и подбор рекомендуемой литературы, формирование рецензии и ее отправка в редакцию журнала,

хранение всей информации о запросах и рецензиях в одном месте, получение бонусных баллов за проделанную работу.

— для **редакторов**: возможность совместной работы над текстом с другими редакторами, получение исправленного текста от автора и рецензии.

В качестве примера можно привести следующий алгоритм работы с рукописью:

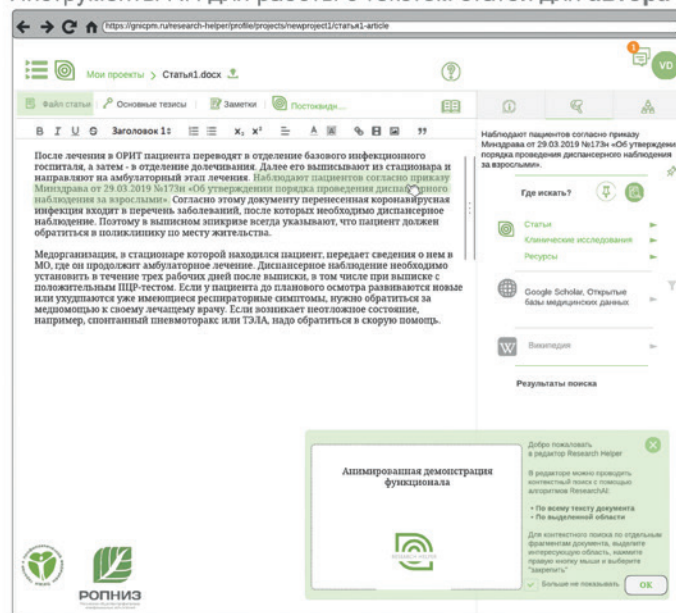
Алгоритм работы с рукописью



Пример пользовательского интерфейса



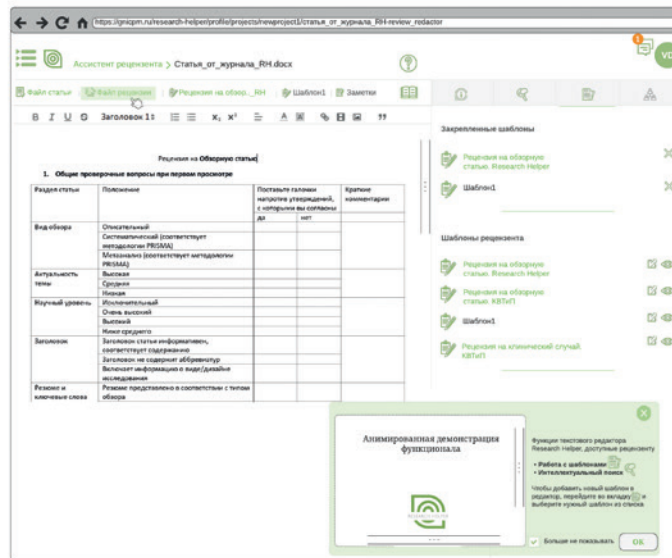
Инструменты RH для работы с текстом статей для автора





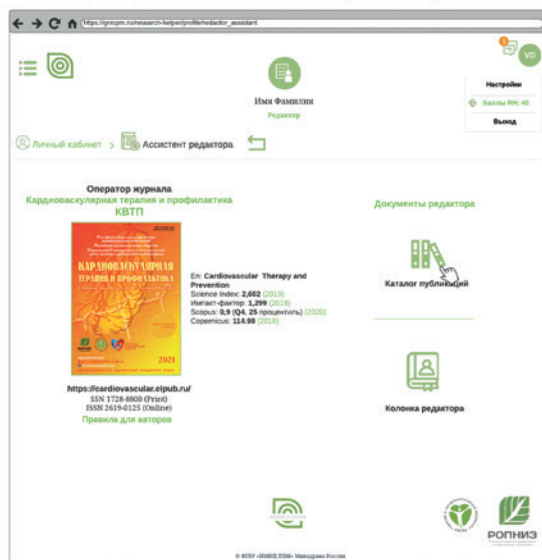
Пример пользовательского интерфейса

Инструменты RH для работы с текстом статей для

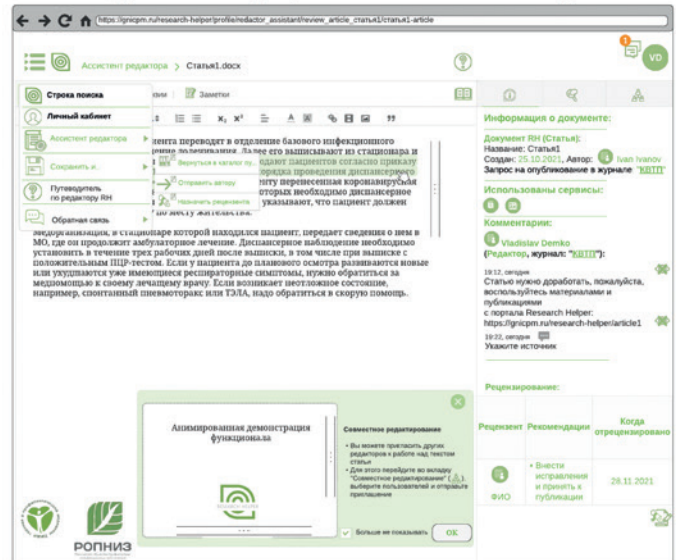


Пример пользовательского интерфейса

Пример личного кабинета редактора RH



Инструменты RH для работы с текстом статей для





Международная научно-практическая конференция «НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ»

24-26 мая 2022 года



**Формат участия –
дистанционный**

Основные направления конференции:

- Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в России и мире
- Развитие и укрепление системы общественного здоровья в Российской Федерации
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Методы индивидуальной профилактики в коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Диспансеризация взрослого населения: современные подходы
- Диспансерное наблюдение пациентов врачом терапевтом/врачом общей практики с заболеваниями и состояниями
- Особенности профилактики, диагностики и лечения хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19
- Реабилитация пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями
- Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях первичной медико-санитарной помощи
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Современные биотехнологии в профилактической медицине: фундаментальные и прикладные аспекты
- Биобанкирование – инструмент развития медицинских технологий XXI века
- Международное сотрудничество в области укрепления общественного здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей

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

**Для участия в Конференции
необходимо подать заявку до
20.03.2022 г.**

**Сроки подачи тезисов в рамках
Конференции до 20.03.2022 г.
(включительно)**

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

