

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>

№ 5, 2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 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 5'2022

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)
Бузиашивили 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)
Ойноткина 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 "Силиция-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

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

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

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

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

Subscription:
www.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
Zvezdina V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy 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 5'2022

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: Petroverigskiy 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

Жидкова Е. А., Шлипаков С. В., Гутор Е. М.,
Гуревич М. В., Панкова В. Б., Вильк М. Ф.,
Гуревич К. Г., Драпкина О. М.

Распространенность превышения нормативных величин артериального давления у работников локомотивных бригад по результатам многолетней динамики предрейсового медицинского осмотра

Метаболический синдром

Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И.,
Белюсова О. Н., Татаринцева Ю. В., Хачатуров А. Н.
Изучение влияния уровня витамина D на гормонально-метаболический статус у больных с метаболическим синдромом на фоне хронической болезни почек

Эндоваскулярные вмешательства

Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г.,
Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.
Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии

Алекян Б. Г., Варава А. Б., Горин Д. С., Лусников В. П.
Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе

Разное

Сумин А. Н., Слепынина Ю. С., Шеглова А. В.,
Иванова А. В., Поликутина О. М.
Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы

Эпидемиология и профилактика

Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ-3: Драпкина О. М., Шальнова С. А.,
Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Максимов С. А.,
Муромцева Г. А., Куценко В. А., Карамнова Н. С.,
Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Яровая Е. Б.,
Литинская О. А., Покровская М. С., Ефимова И. А.,
Борисова А. Л., Долудин Ю. В., Концевая А. В.
Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования

Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р.,
Шальнова С. А., Драпкина О. М.
Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Zhidkova E. A., Shlipakov S. V., Gutor E. M.,
Gurevich M. V., Pankova V. B., Vilk M. F.,
Gurevich K. G., Drapkina O. M.

Prevalence of elevated blood pressure among locomotive workers according to the long-term assessment of pre-trip health screening

Metabolic syndrome

Osipova O. A., Gosteva E. V., Zhernakova N. I.,
Belousova O. N., Tatarintseva Yu. V., Khachaturov A. N.
Effect of vitamin D levels on the hormonal and metabolic status in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease

Endovascular interventions

Maleva O. V., Sosnina A. S., Uchasova E. G.,
Ivanov S. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L.
Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy

Alekyan B. G., Varava A. B., Gorin D. S., Lusnikov V. P.
Experience of using stent grafts in the treatment of patients with erosive bleeding after pancreatic surgery

Miscellaneous

Sumin A. N., Slepynina Yu. S., Shcheglova A. V.,
Ivanova A. V., Polikutina O. M.
Right ventricular dysfunction during chemotherapy in patients with breast cancer

Epidemiology and prevention

Research Committee of the ESSE-RF-3 study:
Drapkina O. M., Shalnova S. A., Imaeva A. E.,
Balanova Yu. A., Maksimov S. A., Muromtseva G. A.,
Kutsenko V. A., Karamnova N. S., Evstifeeva S. E.,
Kapustina A. V., Yarovaya E. B., Litinskaya O. A.,
Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Borisova A. L., Doludin Yu. V., Kontsevaya A. V.
Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design

Grinshtein Yu. I., Shabalin V. V., Ruf R. R.,
Shalnova S. A., Drapkina O. M.
Atherogenic index of plasma as an additional marker of adverse cardiovascular outcomes

Совет экспертов

Драпкина О. М., Федин А. И., Дорофеева О. А.,
Медведев В. Э., Карева Е. Н., Джиоева О. Н.,
Куклин С. Г., Соловьева Э. Ю., Абдулганиева Д. И.,
Ким З. Ф., Григорович М. С., Шапошник И. И.,
Корягина Н. А., Серединин С. Б.

Влияние психосоциальных факторов риска
на течение и прогноз сердечно-сосудистых
заболеваний

Обзоры литературы

Абдуллаев А. М., Давтян К. В., Харлап М. С.
Альтернативные сосудистые доступы в условиях
электрофизиологических операционных:
фокус на качество жизни пациентов в раннем
послеоперационном периоде

Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю.
Конечные точки: виды, особенности выбора,
интерпретация полученных результатов на
примере кардиологических исследований

Клинические рекомендации

Гамбарян М. Г., Драпкина О. М., Концевая А. В.,
Попович М. В., Салагай О. О.
Мониторинг и оценка реализации
законодательных мер по охране здоровья
населения от воздействия табачного дыма
и последствий потребления табака. Методические
рекомендации 

Expert consensus

64 *Drapkina O. M., Fedin A. I., Dorofeeva O. A.,
Medvedev V. E., Kareva E. N., Dzhioeva O. N.,
Kuklin S. G., Solovieva E. Yu., Abdulganieva D. I.,
Kim Z. F., Grigorovich M. S., Shaposhnik I. I.,
Koryagina N. A., Seredenin S. B.*
Influence of psychosocial risk factors on the course
and prognosis of cardiovascular diseases

Literature reviews

71 *Abdullaev A. M., Davtyan K. V., Kharlap M. S.*
Alternative vascular accesses in electrophysiological
operating rooms: focus on the quality of life
in the early postoperative period

79 *Navasardyan A. R., Martsevich S. Yu.*
Endpoints: types, selection, interpretation of the results
obtained on the example of cardiology studies

Clinical guidelines

91 *Gambaryan M. G., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V.,
Popovich M. V., Salagai O. O.*
Monitoring and evaluation of the implementation
of tobacco control legislation for protecting people
from tobacco smoke exposure and health consequences
of tobacco use. Methodical guidelines 





online

RUSSIA PREVENT 2022 КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -
дистанционный



Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 29.07.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

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.



05 октября 2022 года

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

Для участия в Форуме
необходимо подать заявку
до 15 сентября 2022 г.

Сроки подачи тезисов
в рамках Форума до
15 сентября 2022 г



Формат участия -
дистанционный

Ведущая идея форума «Традиции и инновации в подготовке врачей-терапевтов»

Основные направления Форума – теоретические основы, опыт по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, практическая подготовка врачей, использование электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в учебном процессе, методика симуляционного обучения в подготовке врачей-терапевтов, непрерывное профессиональное развитие врачей-терапевтов, в том числе:

I. Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины

- 1.1. Личность лидера в становлении научной школы.
- 1.2. Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 1.3. Междисциплинарный подход в подготовке врачей-терапевтов.
- 1.4. Международное сотрудничество: лучшие практики в процессе подготовки врачей в области терапии и профилактической медицины.

II. Реализация научных идей в практике подготовки врачей-терапевтов

- 2.1. Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки.
- 2.2. Опыт и лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов.
- 2.3. Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта.
- 2.4. Дистанционные образовательные технологии и электронное обучение в образовательном процессе.
- 2.5. Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта.

Регистрация: свободная для специалистов.

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

Научная программа Форума будет реализована в виде научных симпозиумов, «круглых столов», образовательных лекций, лекций «мастер-класс». Информация о мероприятии доступна на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru. Полная научная программа будет размещена за 1 месяц до начала мероприятия на сайтах www.ropniz.ru и www.gnicpm.ru.

Информация о мероприятии
доступна на сайте www.ropniz.ru





29
ОКТАБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями нервной системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в неврологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями нервной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями нервной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

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



14
НОЯБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации.
- Регистры в эндокринологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в эндокринологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

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

Уважаемые читатели,

в пятом номере журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” представлены методические рекомендации по **Мониторингу и оценке реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака**. Вопрос организации конкретных профилактических мер противодействия табакокурению как значимому популяционному риску потери здоровья в настоящее время стоит весьма остро. Ближайшими задачами в этом направлении будут пересмотр накопленных данных и разработка стратегии, а именно: какие конкретные шаги нужно предпринять, чтобы создать условия для оказания квалифицированной помощи нашим гражданам. Огромное значение приобретает распространение и внедрение в повседневную практику врача-профилактолога “кабинетов отказа от курения”.

Группа авторов исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 оценила распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), различных факторов риска (ФР) ССЗ и их ассоциации в регионах с разными экономическими и климатогеографическими характеристиками для определения профиля риска региона и формирования подходов к адресным профилактическим программам, специфичным для регионов. Результаты этих исследований позволяют не только углубить знания о профильных ФР, но и оценить эффективность отдельных профилактических программ с учетом региона. Исследования позволяют планировать меры профилактики с учетом эффективного уменьшения экономического ущерба, наносимого ФР.

На репрезентативной выборке населения Красноярского края *Гринштейн Ю. И. и соавт.* изучили распределение атерогенного индекса плазмы крови с целью выявления возможных ассоциаций между метаболическими параметрами и диагностикой ССЗ. Выявлено, что повышенный уровень атерогенного индекса ассоциируется с повышенной



распространенностью инфаркта миокарда и инсультов. Наличие сопутствующих тревожных расстройств серьезно ухудшает прогноз течения заболевания. В настоящее время установлено, что психосоциальные ФР в значительной мере отягощают течение ССЗ и снижают приверженность больных к лечению. Этот вопрос стал предметом рассмотрения Совета экспертов, выводы которого опубликованы в номере.

Врачам-исследователям будет интересен обзор *Навасардяна А. Р. и Марцевича С. Ю.* о важности показателей конечных точек при проведении качественных рандомизированных контролируемых исследований на современном этапе развития медицины. В статье приведена классификация и иерархия конечных точек (в зависимости от цели), описаны особенности и ограничения применения важных клинических исходов и суррогатных показателей, даны примеры клинических исследований, выполненных в кардиологии.

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

Распространенность превышения нормативных величин артериального давления у работников локомотивных бригад по результатам многолетней динамики предрейсового медицинского осмотра

Жидкова Е. А.^{1,2}, Шлипаков С. В.³, Гутор Е. М.¹, Гуревич М. В.⁴, Панкова В. Б.⁵, Вильк М. Ф.⁵, Гуревич К. Г.^{2,6}, Драпкина О. М.⁷

¹Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО “РЖД”. Москва; ²ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; ³АО “НПП Системные технологии”. Санкт-Петербург; ⁴ЧУЗ “ЦКБ РЖД-Медицина” поликлиника. Москва; ⁵ФГУП “Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта” Роспотребнадзора. Москва; ⁶ГБУ “Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента” Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ⁷ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Артериальная гипертензия рассматривается как одно из лидирующих сердечно-сосудистых заболеваний у работников транспортной сферы.

Цель. Эпидемиологическое проспективное исследование распространенности превышений нормативных величин артериального давления (АД), выявляемых на предрейсовых медицинских осмотрах (ПРМО).

Материал и методы. Проведен анализ записей базы данных автоматической системы ПРМО за 15 лет (2006-2020гг). Выявлялись случаи превышения систолического АД — 140 мм рт.ст. и/или диастолического — 90 мм рт.ст. на ПРМО.

Результаты. За 15 лет в 4 раза уменьшилось число случаев определения систолического АД >140 мм рт.ст. Для диастолического АД число случаев выявления величин, превышающих 90 мм рт.ст., уменьшилось в 8 раз. Число случаев выявления отклонения систолического АД у работников локомотивных бригад на ПРМО от нормы коррелирует с числом случаев выявления отклонений диастолического АД от нормы ($r=0,92$; $p<0,05$) на разных железных дорогах. За 15-летний период в 2 раза сократилось число отстранений работников от рейса по результатам ПРМО; при этом число отстранений по причине артериальной гипертензии снизилось в 2,5 раза.

Заключение. Проведенное исследование может свидетельствовать об эффективности системы первичной и вторичной профилактики гипертонической болезни среди работников ОАО “РЖД”.

Ключевые слова: железнодорожный, артериальная гипертензия, предрейсовый осмотр.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/01-2022

Рецензия получена 06/02-2022

Принята к публикации 23/03-2022



Для цитирования: Жидкова Е. А., Шлипаков С. В., Гутор Е. М., Гуревич М. В., Панкова В. Б., Вильк М. Ф., Гуревич К. Г., Драпкина О. М. Распространенность превышения нормативных величин артериального давления у работников локомотивных бригад по результатам многолетней динамики предрейсового медицинского осмотра. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3189. doi:10.15829/1728-8800-2022-3189. EDN ESTGVQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kgurevich@mail.ru

Тел.: +7 (926) 521-86-12

[Жидкова Е. А. — начальник, старший преподаватель кафедры ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Шлипаков С. В. — ведущий специалист, ORCID: 0000-0003-3100-0911, Гутор Е. М. — начальник отдела медицинского обеспечения безопасности движения поездов и производственной медицины, ORCID: 0000-0001-5725-5918, Гуревич М. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3296-2680, Панкова В. Б. — зав. отделением клинических исследований и профпатологии, ORCID: 0000-0002-3035-4710, Вильк М. Ф. — директор, ORCID: 0000-0001-7103-2905, Гуревич К. Г. — зав. кафедрой ЮНЕСКО “Здоровый образ жизни — залог успешного развития”, в.н.с., ORCID: 0000-0002-7603-6064, Драпкина О. М. — директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prevalence of elevated blood pressure among locomotive workers according to the long-term assessment of pre-trip health screening

Zhidkova E. A.^{1,2}, Shlipakov S. V.³, Gutor E. M.¹, Gurevich M. V.⁴, Pankova V. B.⁵, Vilks M. F.⁵, Gurevich K. G.^{2,6}, Drapkina O. M.⁷

¹Central Healthcare Directorate — branch of the Russian Railways. Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ³JSC NPP System Technologies. St. Petersburg; ⁴Ambulatory clinic "Central Clinical Hospital RZD-Medicine". Moscow; ⁵All-Russian Research Institute of Railway Hygiene. Moscow; ⁶Research Institute for Healthcare and Medical Management. Moscow; ⁷National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Hypertension is considered as one of the leading cardiovascular diseases in transport workers.

Aim. In the context of epidemiological prospective study, to assess the prevalence of elevated blood pressure (BP) detected at pre-trip health screening (PTHS).

Material and methods. We analyzed records of the database of PTHS automatic system for 15 years (2006-2020) to reveal elevated systolic (140 mm Hg) and/or diastolic (90 mm Hg) BP.

Results. For 15 years, the detection rate of systolic BP >140 mm Hg has decreased by 4 times. For diastolic BP, the detection rate of values >90 mm Hg decreased by 8 times. The detection rate of non-normal systolic BP among railway staff correlates with the detection rate of non-normal diastolic BP ($r=0,92$; $p<0,05$) on different railways. Over the 15-year period, the number of suspensions from the trip due to PTHS has decreased by 2 times, while the number of suspensions due to hypertension decreased by 2,5 times.

Conclusion. The conducted study may indicate the effectiveness of primary and secondary prevention of hypertension among Russian Railways staff.

Keywords: railway, hypertension, pre-trip health screening.

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Shlipakov S. V. ORCID: 0000-0003-3100-0911, Gutor E. M. ORCID: 0000-0001-5725-5918, Gurevich M. V. ORCID: 0000-0002-3296-2680, Pankova V. B. ORCID: 0000-0002-3035-4710, Vilks M. F. ORCID: 0000-0001-7103-2905, Gurevich K. G.* ORCID: 0000-0002-7603-6064, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

kgurevich@mail.ru

Received: 21/01-2022

Revision Received: 06/02-2022

Accepted: 23/03-2022

For citation: Zhidkova E. A., Shlipakov S. V., Gutor E. M., Gurevich M. V., Pankova V. B., Vilks M. F., Gurevich K. G., Drapkina O. M. Prevalence of elevated blood pressure among locomotive workers according to the long-term assessment of pre-trip health screening. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3189. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3189. EDN ESTGVQ

Relationships and Activities: none.

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АСПО — автоматическая система предрейсовых медицинских осмотров, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ПРМО — предрейсовый медицинский осмотр, РЛБ — работники локомотивных бригад.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертония является одним из лидирующих сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад.

Что добавляют результаты исследования?

- За 15 лет в 4 раза уменьшилось число случаев определения систолического артериального давления >140 мм рт.ст. и в 8 раз уменьшилось число случаев определения диастолического артериального давления >90 мм рт.ст. у работников локомотивных бригад.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension is one of the leading cardiovascular diseases among locomotive workers.

What might this study add?

- For 15 years, the detection rate of systolic blood pressure >140 mm Hg and diastolic blood pressure >90 mm Hg in locomotive workers has decreased by 4 and 8 times, respectively.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) рассматривается рядом авторов как одно из лидирующих сердечно-сосудистых заболеваний у работников транспортной сферы [1, 2]. Превышение величин артериального давления (АД) нормативных значений на предрейсовом медицинском осмотре (ПРМО) влечет за собой отстранение машиниста или его помощника от рейса [3, 4]. ОАО "РЖД" функциони-

рует в непрерывном режиме, поэтому для осуществления рейса должна быть произведена кадровая замена. Это влечет за собой необходимость наличия подменной бригады, что приводит к снижению производительности труда.

Следует иметь в виду, что АГ у работников локомотивных бригад (РЛБ) может повлечь за собой снижение их трудового долголетия из-за появления преждевременных противопоказаний к работе ма-

Превышения АД выше нормативных значений

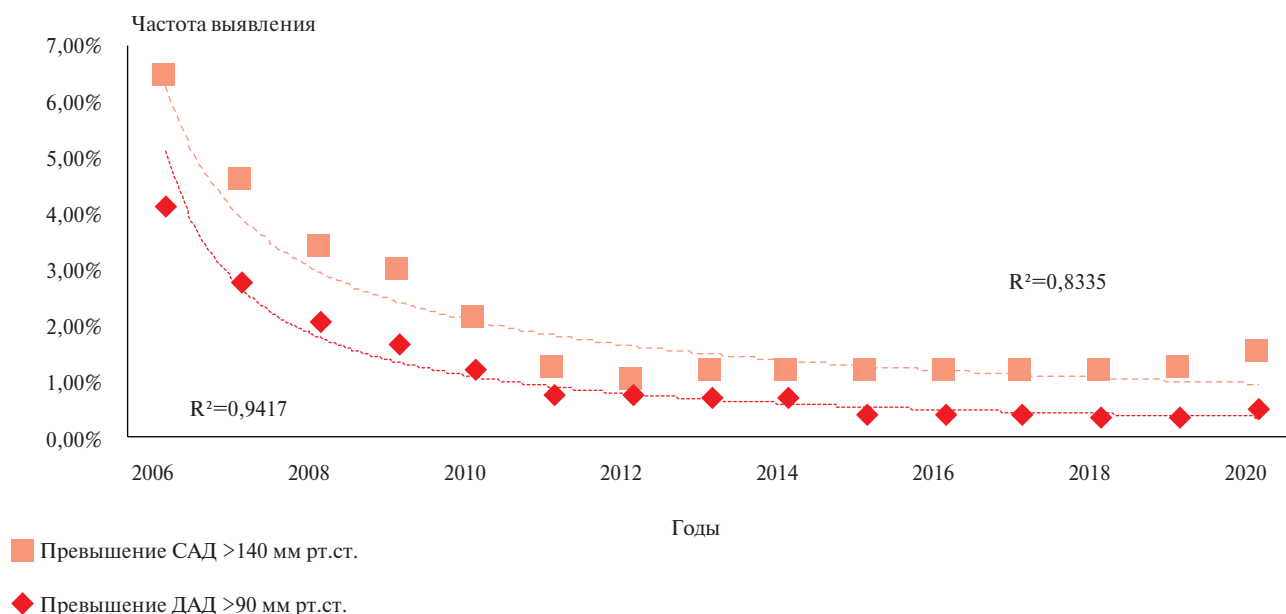


Рис. 1 Частота выявления отклонений от нормы систолического и диастолического АД по результатам АСПО.
Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

шинистом [5]. В аспекте безопасности движения на транспорте чрезвычайно важно учитывать, что АГ может быть причиной внезапной смерти РЛБ и приводить к аварийным ситуациям [6, 7]. Поэтому ОАО «РЖД» постоянно уделяет внимание как первичной, так вторичной профилактике АГ, в первую очередь у работников, непосредственно связанных с движением поездов и маневровой работой¹. Проводимые аналогичные профилактические мероприятия на железных дорогах Франции показали свою эффективность [8]. Ранее проводилась оценка распространенности АГ по ряду железных дорог РФ, которые также продемонстрировали снижение числа случаев АГ [9].

Эпидемиологическое исследование распространенности АГ по всем железным дорогам РФ ранее не проводилось. В представленной работе

впервые проведен анализ выявления отклонений показателей АД от нормы за 15-летний период проведения ПРМО.

Цель настоящей работы — эпидемиологическое проспективное исследование распространенности превышений нормативных величин АД, выявляемых на ПРМО.

Материал и методы

Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике. Был проведен анализ записей базы данных автоматической системы ПРМО (АСПО) за 15 лет (2006–2020гг) — 250 млн результатов осмотров РЛБ (машинистов и их помощников), работающих в ОАО «РЖД». В автоматическом режиме были выбраны записи, соответствующие отстранениям от рейса — 24,5 тыс. случаев. Отдельно выявлялись случаи превышения систолического АД >140 мм рт.ст. и/или диастолического >90 мм рт.ст. на ПРМО. В 58,8% случаев было выявлено превышение только систолического АД, в 10,2% случаев — только диастолического. В 31% случаев были превышены оба показателя. Все данные выписывались в обезличенном виде.

Также проводился расчет среднего возраста машинистов и их помощников; формирование возрастных групп. Все анализируемые случаи относились к мужчинам, т.к. лишь с 2021г в ОАО «РЖД» стали работать женщины как помощники машиниста.

Следует отметить, что такие железные дороги, как Забайкальская, Приволжская, Свердловская и Дальневосточная были присоединены к системе АСПО после 2006г. Для нормализации результатов учитывалась среднегодовая численность РЛБ, сведения о которой представлялись дирекциями тяги соответствующих железных

¹ Order of the Ministry of Transport of the Russian Federation No. 26 dated February 2, 2021 “On Approval of the List of Professions of Railway Transport Workers Engaged in Production Activities Directly Related to Train Traffic and Shunting Work, Who Undergo Mandatory Pre-Trip or Pre-Shift Medical Examinations, as well as, at the Request of Employers, medical examination for intoxication (alcohol, Narcotic or other toxic intoxication)”. (In Russ.) Приказ Министерства транспорта РФ от 2 февраля 2021 г. N 26 “Об утверждении Перечня профессий работников железнодорожного транспорта, осуществляющих производственную деятельность, непосредственно связанную с движением поездов и маневровой работой, которые проходят обязательные предрейсовые или предменные медицинские осмотры, а также по требованию работодателей медицинское освидетельствование на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения)”.

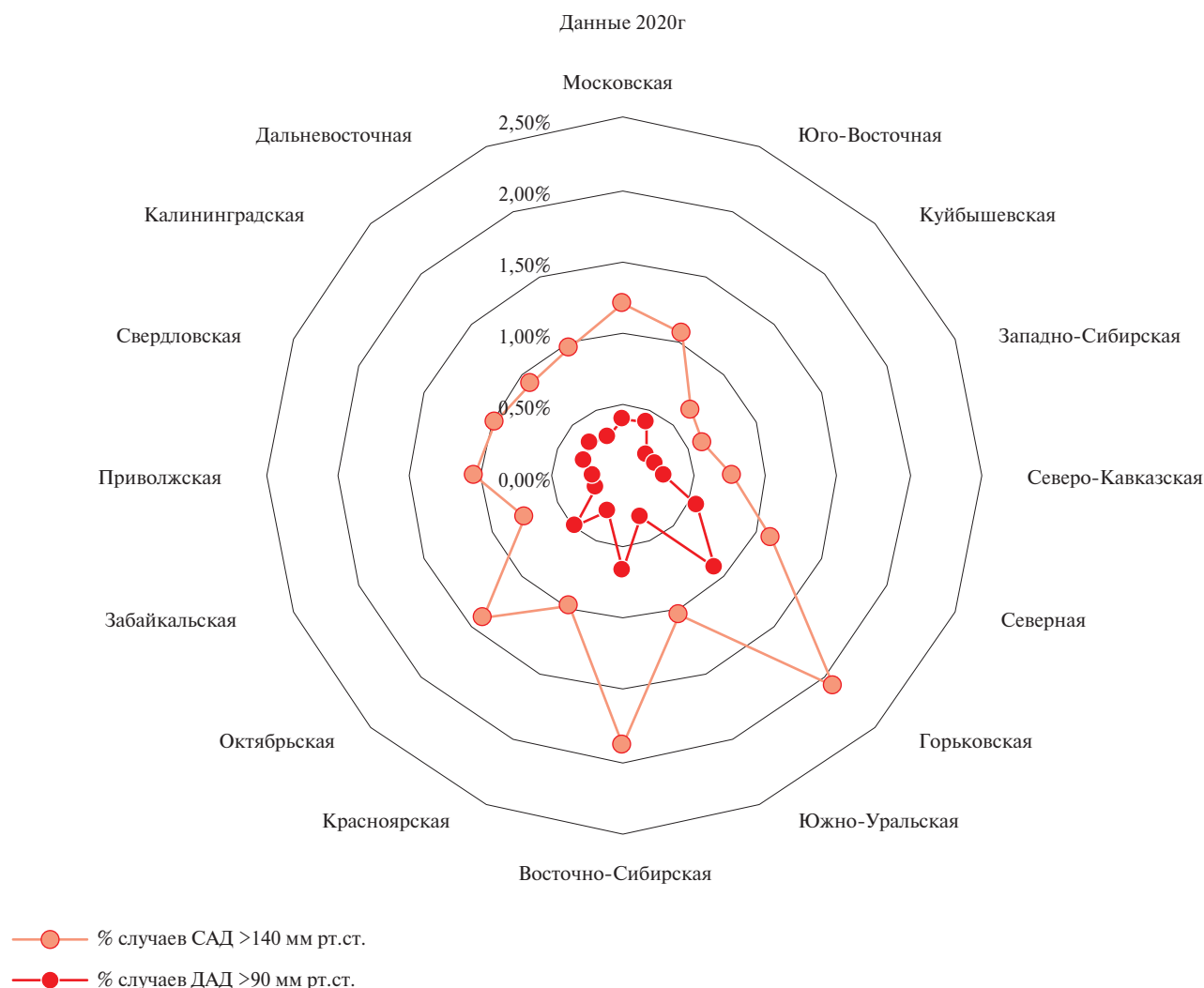


Рис. 2 Частота выявления отклонений от нормы систолического и диастолического АД по данным АСПО в 2020г.
Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

дорог. Медицинскими дирекциями предоставлялись сведения о числе РЛБ, находящихся на диспансерном учете (с ноября 2016г медицинская дирекция Калининградской железной дороги упразднена; ее функции переданы медицинской дирекции Московской железной дороги). Отдельно учитывалось число лиц, состоящих на диспансерном учете по АГ.

Рассчитывали процент случаев превышения нормативных величин АД на ПРМО за год. Определяли долю работников, состоящих на диспансерном учете. В работе использован метод нелинейной аппроксимации данных. Рассчитывали коэффициенты линейной и нелинейной корреляции. Величины, выраженные в процентах, сравнивали методом χ^2 . Вычисления проводили в программе Excel 2013 и Statistica for Windows 13.0.

Результаты

Анализ числа случаев превышения АД нормативных величин у РЛБ на ПРМО, осуществленных в течение 15 лет, выявил снижение показателей (рисунок 1). В 4 раза уменьшилось число случаев

определения систолического АД >140 мм рт.ст. Для диастолического АД число случаев выявления величин, превышающих 90 мм рт.ст., снизилось в 8 раз. Представленные на рисунке данные по выявлению величин АД, превышающих нормативные значения, на ПРМО по результатам АСПО с высокой точностью аппроксимируются полиномиальными кривыми. Достоверно ($p < 0,05$) выше значений аппроксимационной кривой находятся точки, соответствующие 2019 и 2020гг для систолического АД, и точка, соответствующая 2020г, для диастолического АД.

В 2020г число случаев выявления отклонения систолического АД у РЛБ на ПРМО от нормы коррелирует с числом случаев выявления отклонений диастолического АД от нормы (рисунок 2) ($r = 0,92$; $p < 0,05$) на разных железных дорогах. Однако число случаев выявления величин АД, превосходящих нормативные значения, не имеет линейной корреляции ($r = 0,021$ — $p > 0,1$) с числом отстранений

% отстранений от числа ПРМО

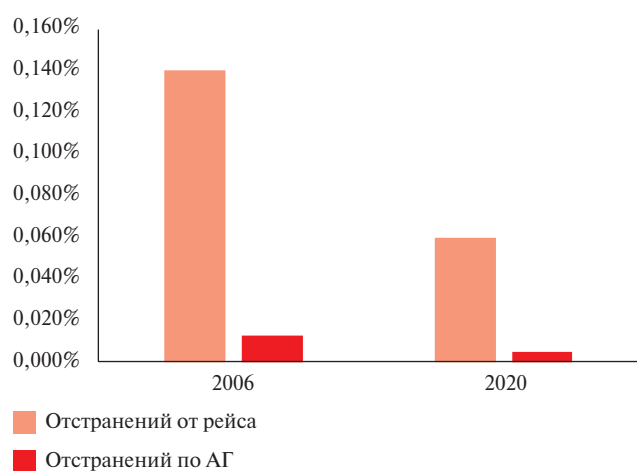


Рис. 3 Число отстранений от рейса на ПРМО по результатам АСПО в 2006 и 2020гг (%).

% работников

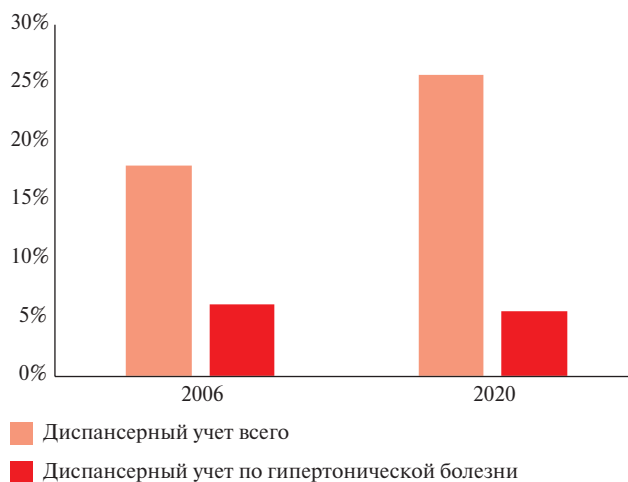


Рис. 4 Число РЛБ, состоящих на диспансерном учете в 2006 и 2020гг (%).

% работников

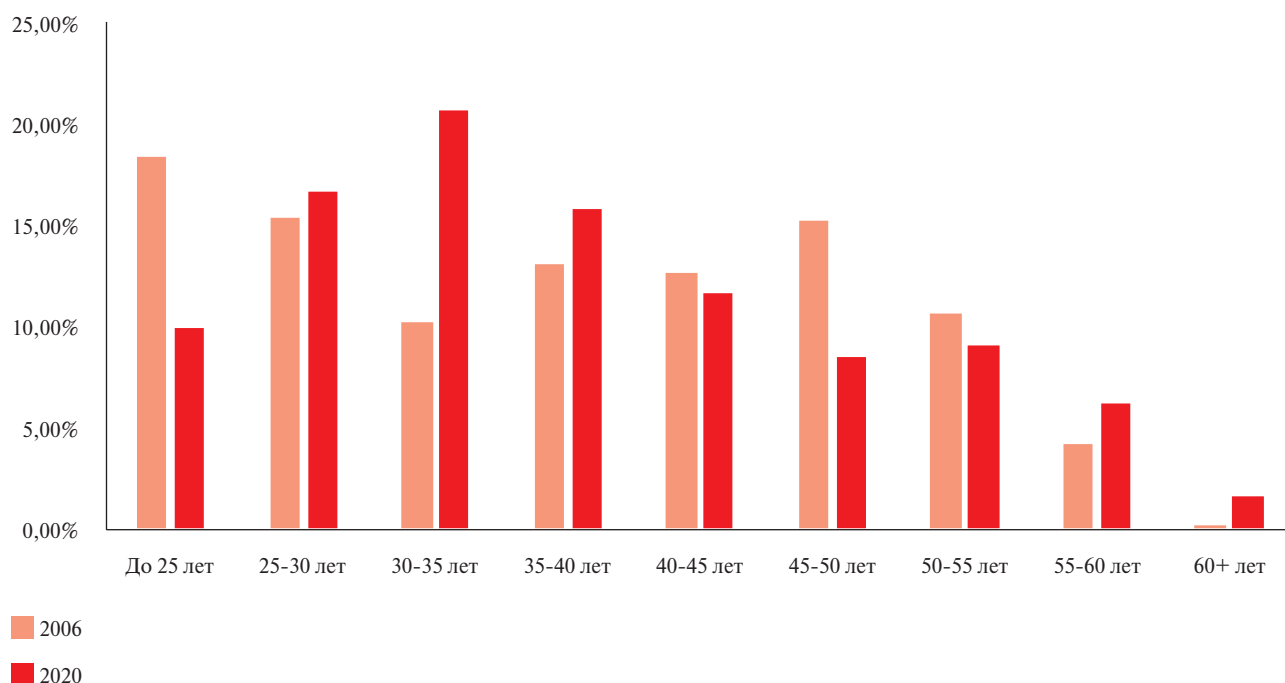


Рис. 5 Распределение РЛБ по возрастам в 2006 и 2020гг (%).

РЛБ от рейса на разных дорогах в 2020г. Обнаружена корреляция средней силы ($r=0,78$; $p<0,05$) числа отстранений от рейса РЛБ с числом случаев превышения нормативных величин АД на ПРМО по данным АСПО за 15 лет по всем железным дорогам.

За 15-летний период в 2 раза сократилось число отстранений работников от рейса по результатам ПРМО (рисунок 3). При этом число отстранений по причине высоких значений АД снизилось в 2,5 раза.

За 15 лет число РЛБ, состоящих на диспансерном учете по различным хроническим заболеваниям, увеличилось в 1,5 раза (рисунок 4). При этом число лиц, состоящих на учете по гипертонической болезни, сократилось на 10%.

Следует отметить, что средний возраст РЛБ за исследуемый период времени не изменился и составил $44,2 \pm 21,6$ лет в 2006г и $44,7 \pm 19,9$ лет в 2020г ($p>0,1$). Распределение по возрастным группам за исследуемый период также не изменилось (рисунок 5) ($p>0,1$). Выявлена тенденция ($p<0,1$) к уве-

личению работников >60 лет в 2020 г по сравнению с 2006г. В целом, по данным отдела кадров, продолжительность “профессиональной жизни” РЛБ увеличилась за 15-летний период на 3 года. Реальное число лиц >60 лет значительно больше, т.к. многих РЛБ переводят на другую работу, несвязанную с управлением поездом.

Обсуждение

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с целью охраны здоровья работающих и обеспечения медицинской составляющей безопасности движения является одним из приоритетов ОАО “РЖД” [10, 11]. Об успешности данных мероприятий свидетельствует постоянное снижение числа лиц, у которых на ПРМО выявляются признаки АГ. От данной тенденции отличаются лишь данные 2020г, что может быть связано с пандемией новой коронавирусной инфекции. При этом следует отметить, что в целом за 2020г в РФ снизилась приверженность к здоровому образу жизни (ЗОЖ), что связано с пандемией COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019) [12].

Наблюдаемая высокая степень корреляции между числом лиц с отклонениями от нормы систолического и диастолического АД может свидетельствовать, что у машинистов и их помощников крайне редко встречается изолированная систолическая или диастолическая АГ, что, в свою очередь, определяет тактику вторичной профилактики данного заболевания медицинскими работниками ЧУЗ ОАО “РЖД”. Следует отметить, что в литературе традиционно изолированную систолическую АГ, прежде всего, рассматривают как возрастное заболевание

[13, 14] или же как следствие избыточного потребления соли [15]. Изолированная диастолическая АГ обычно рассматривается как следствие напряженности условий труда, сменного графика работы, воздействия ряда производственных факторов [16, 17]. Ряд авторов считают, что для РЛБ характерна высокая степень частоты АГ как следствия воздействия условий труда [18, 19], однако это не подтверждается эпидемиологическими исследованиями [20].

Заключение

Проведенное исследование показало, что за 15 лет снижение числа случаев выявления отклонений от нормы АД на ПРМО по данным АСПО коррелирует с уменьшением отстранений от рейса РЛБ. С одной стороны, это приводит к повышению производительности труда, т.к. снижается необходимость в наличии машинистов, которые могли бы подменить работников, не вышедших в рейс, что напрямую уменьшает экономические потери отрасли. С другой стороны, это может свидетельствовать об эффективности системы первичной и вторичной профилактики гипертонической болезни среди работников ОАО “РЖД”. Несмотря на возрастание доли работников, состоящих на диспансерном учете, процент лиц с АГ за 15 лет существенно снизился. Таким образом, среди работников ОАО “РЖД” имеется эффективная система первичной и вторичной профилактики гипертонической болезни.

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

Литература/References

- Cheung CKY, Tsang SSL, Ho O, et al. Cardiovascular risk in bus drivers. *Hong Kong Med J*. 2020;26(5):451-6. doi:10.12809/hkmj198087.
- Guest AJ, Clemes SA, King JA, et al. Attenuated cardiovascular reactivity is related to higher anxiety and fatigue symptoms in truck drivers. *Psychophysiology*. 2021;58(9):e13872. doi:10.1111/psyp.13872.
- Sokolov VA, Guseva NK, Doyutova MV, Sokolova IA. Organization of pre-trip examinations of vehicle drivers in a medical organization. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2013;4(83):27-33. (In Russ.) Соколов В.А., Гусева Н.К., Дюютова М.В., Соколова И.А. Организация предрейсовых осмотров водителей транспортных средств в медицинской организации. *Заместитель главного врача*. 2013;4(83):27-33.
- Burtsev AA. Pre-trip medical examinations of drivers: “old-new” problems. *Nezavisimost' lichnosti*. 2017;2:34-7. (In Russ.) Бурцев А.А. Предрейсовые медицинские осмотры водителей: “старые-новые” проблемы. *Независимость личности*. 2017;2:34-7.
- Jayakumar D. Occupational Stress and Hypertension among Railway Loco Pilots and Section Controllers. *Indian J Occup Environ Med*. 2017;21(1):23-8. doi:10.4103/ijoom.IJOEM_45_17.
- Tsfasman AZ, Alpaev DV, Shabalina EG. To the assessment of the daily blood pressure profile and the frequency of its possible variants. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015;1:13-7. (In Russ.) Цфасман А.З., Алпаев Д.В., Шабалина Е.Г. К оценке суточного профиля артериального давления и частоты его возможных вариантов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;1:13-7.
- Lazutkina AYU, Gorbunov VV. Predictive significance of cardiovascular risk, target organ damage for sudden cardiac death, acute coronary syndrome and coronary heart disease in workers of locomotive crews on the Trans-Baikal Railway. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2014;13:5(79):294-7. (In Russ.) Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Прогностическая значимость сердечно-сосудистого риска, поражений органов-мишеней для возникновения внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;13:5(79):294-7.
- Lucas Garcia EL, Debensason D, Capron L et al. Predictors of elevated capillary blood glucose in overweight railway French employees: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health*. 2018;18(1):507. doi:10.1186/s12889-018-5384-y.

9. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON et al. Efficiency of the school of health in the workplace and individual counselling in employees of locomotive creew. *Profilakticheskaja medicina*. 2013;16(1):13-8. (In Russ.) Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н. и др. Эффективность школы здоровья на рабочем месте и индивидуального консультирования у работников локомотивных бригад. *Профилактическая медицина*. 2013;16(1):13-8.
10. Zhidkova EA, Gurevich KG, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Specifics of corporate health programs for railway workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2900. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гуревич К. Г., Концевая А. В., Драпкина О. М. Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2900. doi:10.15829/1728-8800-2021-2900.
11. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, Gurevich KG. Protection of the health of employees of locomotive crew. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskih sistemah* 2018;(3):752-62. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Калинин М. Р., Гуревич К. Г. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* 2018;3:752-62.
12. Mukaneeva DK, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Association of COVID-19 lockdown measures with changes in physical activity of the adult population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2938. (In Russ.) Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А. и др. Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2938. doi:10.15829/1728-8800-2021-2938.
13. Tsai TY, Cheng HM, Chuang SY, et al. Isolated systolic hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(3):467-74. doi:10.1111/jch.14111.
14. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, et al. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(14):1713-23. doi:10.1080/14656566.2020.1781092.
15. D'Elia L, Strazzullo P. Isolated systolic hypertension of the young and sodium intake. *Minerva Med*. 2021. doi:10.23736/S0026-4806.21.07740-5.
16. Piros S, Karlehagen S, Lappas G, Wilhelmsen L. Risk factors for myocardial infarction among Swedish railway engine drivers during 10 years follow-up. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(5):395-400. doi:10.1177/204748730000700513.
17. Syurin SA, Shilov VV. Occupational health risks in transport workers of mining chemical enterprise in Kolsk Transpolar area. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016;(6):6-10. (In Russ.) Сюрин С. А., Шилов В. В. Профессиональные риски здоровью работников транспорта горно-химического комплекса Кольского Заполярья. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;(6):6-10.
18. Rivera AS, Akanbi M, O'Dwyer LC, McHugh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: A systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231037. doi:10.1371/journal.pone.0231037.
19. Descatha A, Sembajwe G, Baer M, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to long working hours and of the effect of exposure to long working hours on stroke. *Environ Int*. 2018;119:366-78. doi:10.1016/j.envint.2018.06.016.
20. Zhidkova EA, Pankova VB, Vilk MF, et al. Association of railway industry occupations with hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3063. (In Russ.) Жидкова Е. А., Панкова В. Б., Вильк М. Ф. и др. Ассоциация профессии с развитием артериальной гипертензии у работников железнодорожной отрасли. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3063. doi:10.15829/1728-8800-2021-3063.

Изучение влияния уровня витамина D на гормонально-метаболический статус у больных с метаболическим синдромом на фоне хронической болезни почек

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Жернакова Н. И.¹, Белоусова О. Н.¹, Татаринцева Ю. В.¹, Хачатуров А. Н.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород; ²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Оценить связь дефицита витамина D с гормонально-метаболическими нарушениями, в т.ч. инсулинорезистентностью и уровнем лептина, у больных с метаболическим синдромом (МС) на фоне хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. В исследование включен 81 больной с МС на фоне ХБП в возрасте 45-59 лет (в среднем 51±4 лет); в зависимости от уровня витамина D больные были разделены на две группы: первая (n=49) со сниженным уровнем (23,2±5,1 нг/мл); вторая (n=32) с адекватным уровнем (54,8±12,1 нг/мл). Статистическую обработку проводили с использованием программ STATISTICA 10.0.

Результаты. Установлено, что у больных первой группы окружность талии на 9,0% (p<0,05), окружность талии/окружность бедер на 8,2% (p<0,05), индекс массы тела на 15,1% (p<0,05) больше, чем во второй. По уровню систолического и диастолического артериального давления группы достоверно не различались. В первой группе уровень общего холестерина (ХС) на 18,6% (p<0,01), ХС липопротеинов низкой плотности на 11,9% (p<0,05), триглицеридов на 20,8% (p<0,01), индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) на 42,5% (p<0,001), лептина на 30,5% (p<0,01) были выше, чем во второй группе. Определено более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка в первой группе — соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка (Е/А) на 13,2% (p<0,05), время замедления трансмитрального потока в раннюю диастолу (DT) на 13,1% ниже (p<0,05), чем во второй.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с МС на фоне ХБП и дефицита витамина D чаще имеют общее ожирение, более выраженные нарушения углеводного (индекс HOMA-IR), жирового (уровни общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов) обмена и высокое содержание в сыворотке крови лептина по сравнению с пациентами с адекватным уровнем этого витамина.

Ключевые слова: дефицит витамина D, метаболический синдром, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/03-2022

Рецензия получена 16/04-2022

Принята к публикации 03/05-2022



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И., Белоусова О. Н., Татаринцева Ю. В., Хачатуров А. Н. Изучение влияния уровня витамина D на гормонально-метаболический статус у больных с метаболическим синдромом на фоне хронической болезни почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3252. doi:10.15829/1728-8800-2022-3252. EDN JKZHOQ

Effect of vitamin D levels on the hormonal and metabolic status in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Zhernakova N. I.¹, Belousova O. N.¹, Tatarintseva Yu. V.¹, Khachaturov A. N.²

¹Belgorod National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To assess the association of vitamin D deficiency with hormonal and metabolic disorders, including with insulin resistance and leptin levels, in patients with metabolic syndrome (MS) and chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. The study included 81 patients with MS and CKD aged 45-59 years (mean age, 51±4 years). Depending on vitamin D level, the patients were divided into two groups: group 1 (n=49) — patients with reduced level (23,2±5,1 ng/ml); group 2 (n=32) — patients

with an adequate level (54,8±12,1 ng/ml). Statistical processing was carried out using STATISTICA 10.0 software.

Results. In patients of the first group, the following parameters were higher than in the second one: waist circumference by 9,0% (p<0,05), waist-to-hip ratio by 8,2% (p<0,05), body mass index by 15,1% (p<0,05). The groups did not differ significantly in systolic and diastolic blood pressure levels. In the first group, the level of total cholesterol by 18,6% (p<0,01), low density lipoprotein cholesterol by 11,9% (p<0,05),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Жернакова Н. И. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Медицинского института, ORCID: 0000-0001-7648-0774, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Татаринцева Ю. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6599-7276, Хачатуров А. Н. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5183-4273].

triglycerides by 20,8% ($p<0,01$), Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) by 42,5% ($p<0,001$), leptin by 30,5% ($p<0,01$) were higher than in the second group. More severe left ventricular diastolic dysfunction in the first group than in the second one was determined as follows: lower left ventricular early to late filling (E/A) by 13,2% ($p<0,05$) and deceleration time of the early transmitral flow velocity by 13,1% ($p<0,05$).

Conclusion. The results obtained indicate that patients with MS, CKD and vitamin D deficiency are more likely to have general obesity, more pronounced carbohydrate (HOMA-IR index) and fat (levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) metabolism disorders, as well as high serum levels of leptin compared with patients with adequate levels of this vitamin.

Keywords: vitamin D deficiency, metabolic syndrome, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Zhernakova N. I. ORCID: 0000-0001-7648-0774, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Tatarintseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-6599-7276, Khachaturov A. N. ORCID: 0000-0001-5183-4273.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 24/03-2022

Revision Received: 16/04-2022

Accepted: 03/05-2022

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Zhernakova N. I., Belousova O. N., Tatarintseva Yu. V., Khachaturov A. N. Effect of vitamin D levels on the hormonal and metabolic status in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3252. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3252. EDN JKZHOQ

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое АД, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ТГ — триглицериды, вит. D — витамин D, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ДТ — время замедления трансмитрального потока в раннюю диастолу, E/A — соотношение скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (индекс ИР).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Исследования дефицита витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний являются новым направлением.
- Метаболический синдром (МС) связан с развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП).
- Гиперлептинемия играет решающую роль в развитии и прогрессировании как ХБП, так и МС.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана важная роль дефицита витамина D в развитии метаболических нарушений у больных с МС на фоне ХБП.
- У больных с МС на фоне ХБП и дефицита витамина D более высокий уровень лептина и индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) в крови.
- Больные с дефицитом витамина D имеют более выраженную диастолическую дисфункцию.

Key messages

What is already known about the subject?

- Research on vitamin D deficiency in the pathogenesis of cardiovascular diseases is a new direction.
- Metabolic syndrome (MS) is associated with the development and progression of chronic kidney disease (CKD).
- Hyperleptinemia plays a critical role in the development and progression of both CKD and MS.

What might this study add?

- The important role of vitamin D deficiency in the development of metabolic disorders in patients with MS and CKD has been shown.
- Patients with MS, CKD and vitamin D deficiency have higher blood levels of leptin and HOMA-IR index.
- Patients with vitamin D deficiency have more severe diastolic dysfunction.

Введение

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность гиповитаминоза D возросла в развитых странах за последние несколько лет в связи с изменением образа жизни и встречается у 30-50% населения [1]. В настоящее время доказана недостаточная обеспеченность витамином D (вит. D) населения РФ, сниженный уровень которого выявляется, в среднем, у 80% лиц в общей популяции; все больше исследований демонстрируют участие вит. D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2-4]. Увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) не всегда полностью объясняется наличием

артериальной гипертензии (АГ) и гиперхолестеринемии, определенное влияние оказывают и нетрадиционные факторы риска, в т.ч. неадекватные уровни вит. D [5]. У пациентов с ХБП часто диагностируется метаболический синдром (МС), который характеризуется наличием абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии, сниженным уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП), высоким артериальным давлением (АД) и высоким уровнем глюкозы натощак [6, 7]. Среди факторов риска возникновения АГ, МС важную роль играют и генетические факторы [8, 9].

Инсулинорезистентность (ИР) играет центральную роль в патогенезе МС, и связана с повы-

шенным риском ХБП у пациентов без сахарного диабета (СД) [10]. МС и его компоненты связаны с развитием ХБП, микроальбуминурии и явной протеинурии [11]. ИР часто встречается у пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести, даже когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) находится в пределах нормы [12].

При ожирении решающую роль в развитии и прогрессировании заболевания почек, ССЗ и МС играет гиперлептинемия [13]. Лептин, обладая свойствами как гормона, так и цитокина, провоцирует атерогенные сдвиги в липидном спектре крови [14]. Лептин представляет собой адипокин, который регулирует аппетит и массу тела, а также обладает рядом плеiotропных функций, включая регуляцию функции почек. Все больше данных свидетельствует о том, что ХБП связана с гиперлептинемией, а повышенная концентрация лептина в крови больных ХБП может быть следствием как снижения выведения лептина из кровотока почками (вследствие почечной дисфункции), так и увеличения продукции лептина жировой тканью за счет гиперинсулинемии, хронического воспаления, липидных нарушений у пациентов с ХБП. В исследовании Korczynska J (2021) [15] доказано, что повышенный уровень лептина у пациентов с ХБП приводит к дальнейшему ухудшению функции почек и повышению риска ССЗ.

Цель исследования — оценить связь дефицита вит. D с гормонально-метаболическими нарушениями, в т.ч. ИР и уровнем лептина, у больных с МС на фоне ХБП.

Материал и методы

Проведено наблюдательное одномоментное исследование (сентябрь 2020г — апрель 2020г) с целью изучения связи дефицита вит. D с факторами риска ССЗ у больных с МС на фоне ХБП. В исследование включен 81 пациент, 34 женщины и 47 мужчин, в возрасте 45–59 лет (средний возраст 51 ± 4), впервые обратившихся в лечебно-профилактическое учреждение по поводу АГ.

Группу 1 составили 49 (60,5%) пациентов с недостаточным уровнем вит. D ($23,2 \pm 5,1$ нг/мл), группу 2 — 32 (39,5%) пациента с адекватным уровнем ($54,8 \pm 12,1$ нг/мл). В качестве контрольной группы обследовано 15 человек, сопоставимых по возрасту (49 ± 3 лет) и полу без сопутствующих сердечных или почечных заболеваний, с адекватным уровнем вит. D (>30 нг/мл).

Все больные подписали информированное согласие на включение в исследование.

Критериями включения в исследование были:

- 1) наличие МС, установленного по критериям: абдоминальный тип ожирения — окружность талии (ОТ) >94 см у мужчин и >80 см у женщин; АГ — АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня ХС ЛВП $<1,03$ ммоль/л у мужчин и $<1,29$ ммоль/л у женщин; повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $>3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак — глюкоза в плазме крови $\geq 5,6$ ммоль/л; выявленный ранее СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе;
- 2) ХБП С2, А2 стадии (СКФ — $60-89$ мл/мин/ $1,73$ м², соотношение в моче альбумин/креатинин $30-300$ мг/г);
- 3) отсутствие систематической медикаментозной антигипертензивной и гиполипидемической терапии;
- 4) добровольное информированное согласие пациента [12, 16].

Критериями невключения являлись: хроническая декомпенсированная сердечная недостаточность, острая и хроническая печеночная недостаточность, острая и тяжелая хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания, СД 1 типа, нарушения функции щитовидной железы, факт приема вит. D и/или стероидной терапии.

Забор крови проводили из локтевой вены утром после ночного голодания ≥ 12 ч. У всех пациентов стандартными автоматизированными методами определяли уровни глюкозы плазмы натощак, общего ХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, креатинина в сыворотке крови, а также креатинина и альбумина в моче.

Уровень вит. D (концентрацию 25-гидроксикальциферола — 25(OH)D) определяли в сыворотке крови с использованием анализатора LIAISON XL (DiaSorin, Италия/Германия). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов [17].

Таблица 1

Клиническая характеристика изучаемых групп больных Ме (Q25; Q75)

Показатели	Больные с МС и ХБП (n=81)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, лет	51 (47; 56)	49 (47; 51)
Мужчины/женщины, чел.	47/34	9/6
ОТ (см)	105,3 (94,5; 112,0)	79,0 (70,1; 88,4) [#]
ОБ (см)	101,8 (96,3; 109,2)	95,7 (92,8; 98,6)
ОТ/ОБ	1,03 (0,95; 1,09)	0,83 (0,75; 0,89) [#]
ИМТ, кг/м ²	31,8 (24,5; 34,8)	23,5 (21,9; 25,1) [#]
САД, мм рт.ст.	152 (143; 158)	120 (112; 135) [#]
ДАД, мм рт.ст.	85 (78; 92)	76 (70; 84) [#]
Частота сердечных сокращений, уд./мин	77 (65; 90)	68 (62; 75) [#]
Курение, чел.	16 (19,8%)	0

Примечание: [#] — $p < 0,05$, между группой больных и контрольной группой.

Концентрацию инсулина определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (США). Показатель ИР — НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), рассчитывали с помощью модели оценки гомеостаза по формуле Matthews D. (1985) [18]:

НОМА-IR=глюкоза натощак×инсулин натощак/22,5 (норма <2,77).

Уровень лептина в крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ЗАО “Вектор Бест” (Россия).

Эхокардиографию проводили на эхо-сканере Logiq P9 (GE) в соответствии с Рекомендациями [19]. Определяли размерные параметры левого желудочка (ЛЖ) (конечный систолический и диастолический размеры, толщину стенок), рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, показатели диастолической функции ЛЖ (Е/А — соотношение скорости раннего и позднего наполнения ЛЖ, DT — время замедления трансмитрального потока в раннюю диастолу).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], непрерывные количественные значения выражали как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона и критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных с МС на фоне ХБП.

В зависимости от статуса витамина D клиническая характеристика больных с МС на фоне ХБП представлена в таблице 2.

Установлено, что у больных в группе 1 ОТ была на 9,0% ($p < 0,05$), соотношение ОТ/ОБ (окружность бедер) на 8,2% ($p < 0,05$), индекс массы тела (ИМТ) на 15,1% ($p < 0,05$) больше, чем в группе 2. По уровню систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно) группы 1 и 2 достоверно не различались.

Таким образом, больные с МС на фоне ХБП со сниженным уровнем вит. D в сыворотке крови достоверно чаще имели общее ожирение (ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ) по сравнению с группой с нормальными значениями вит. D.

С учетом данных литературы, установивших взаимосвязь абдоминального ожирения с развити-

Таблица 2

Клиническая характеристика включенных в исследование больных с МС на фоне ХБП в зависимости от статуса вит. D [Me (Q25; Q75)]

Показатели	Больные с МС и ХБП в зависимости от уровня вит. D	
	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=32)
Возраст, лет	52 (48; 56)	50 (47; 55)
Мужчины/женщины, чел.	28/21	19/13
ОТ (см)	108,2 (99,6; 112,0)	99,3 (94,5; 105,7) [#]
ОБ (см)	102,1 (96,3; 109,2)	101,1 (96,9; 105,1)
ОТ/ОБ	1,06 (1,02; 1,09)	0,98 (0,95; 1,02) [#]
ИМТ, кг/м ²	33,6 (26,5; 34,8)	29,2 (24,5; 33,2) [#]
САД, мм рт.ст.	154 (147; 158)	150 (143; 156)
ДАД, мм рт.ст.	86 (82; 92)	83 (78; 92)
Частота сердечных сокращений, уд./мин	78 (67; 90)	75 (65; 86)
Курение, чел.	10 (20,4%)	6 (18,8%)

Примечание: [#] — $p < 0,05$, между 1 и 2 группами.

Таблица 3

Результаты лабораторно-инструментального исследования больных с МС на фоне ХБП в зависимости от статуса вит. D [Me (Q25; Q75)]

Показатели	Больные с МС и ХБП в зависимости от уровня вит. D		Контрольная группа (n=15)
	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=32)	
Общий ХС, ммоль/л	6,07 (5,12; 6,94)	5,12 (4,33; 6,08)	4,30 (4,11; 4,62) ^{#*}
ХС ЛНП, ммоль/л	2,73 (2,41; 3,04)	2,44 (2,05; 2,78)	2,28 (2,15; 2,42) [#]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,05 (0,97; 1,15)	1,12 (1,05; 1,23)	1,18 (1,06; 1,28) [#]
ТГ, ммоль/л	2,21 (1,98; 2,46)	1,83 (1,68; 2,02)	1,53 (1,42; 1,64) ^{#*}
Индекс НОМА-IR, ед.	5,20 (4,57; 5,89)	3,65 (2,92; 4,35)	1,34 (1,22; 1,48) ^{#*}
Лептин, нг/мл	16,7 (11,3; 20,1)	12,8 (8,3; 17,4) [*]	5,51 (3,70; 8,42) ^{#*}
ФВ ЛЖ (%)	57 (55; 60)	59 (55; 63)	63 (59; 65)
ИММЛЖ, муж. (г/м ²)	124 (103; 147)	121 (101; 138)	108 (98; 116) ^{#*}
ИММЛЖ, жен. (г/м ²)	110 (88; 130)	109 (85; 127)	96 (90; 104) ^{#*}
Е/А	0,66 (0,55; 0,76)	0,76 (0,67; 0,88) [*]	1,02 (0,98; 1,05) ^{#*}
DT (мс)	177 (142; 209)	204 (170; 234)	208 (180; 230) [#]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64 (62; 67)	65 (62; 69)	96 (93; 98) ^{#*}
Альбумин/креатинин, мг/г (в моче)	42 (36; 51)	39 (33; 49)	20 (16; 25) ^{#*}

Примечание: [#] — $p < 0,05$, между группой 1 и контрольной группой; ^{*} — $p < 0,05$, между группой 2 и контрольной группой; ФВ — фракция выброса, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

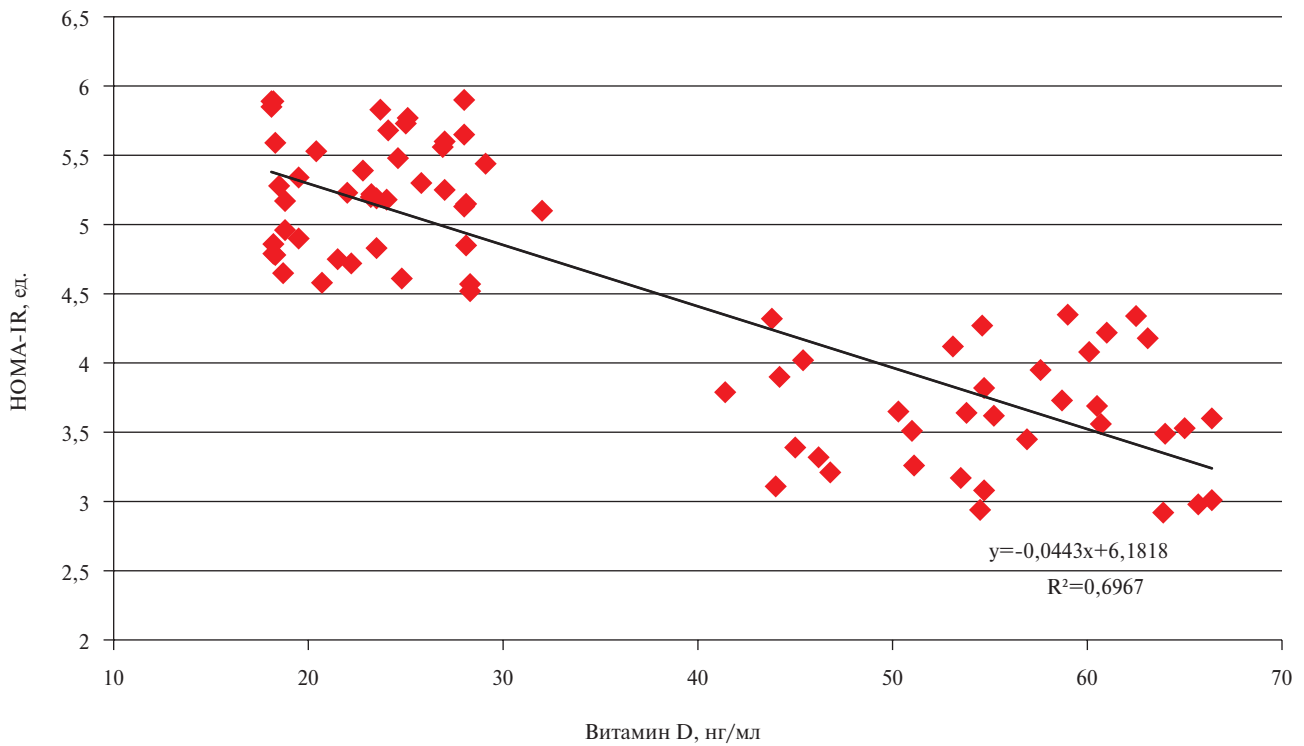


Рис. 1 Линейная корреляционная зависимость между уровнем вит. D и индексом НОМА-IR у больных с МС на фоне ХБП.

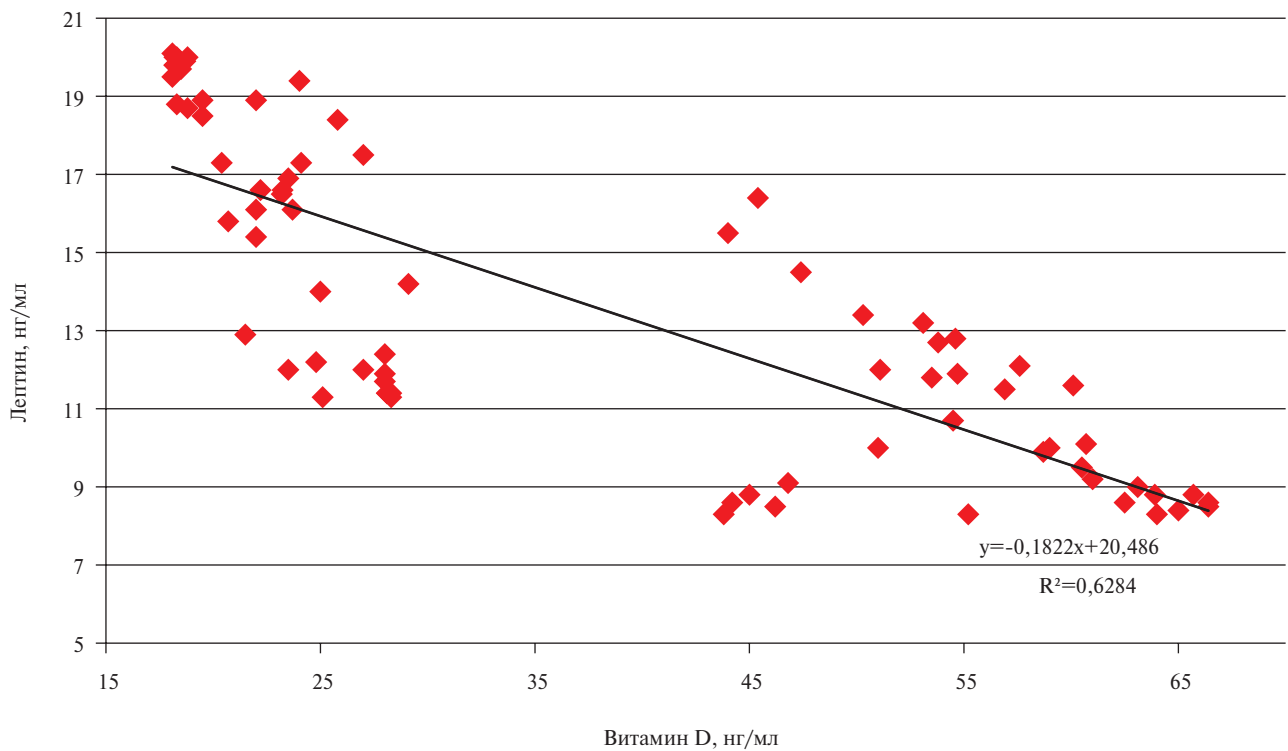


Рис. 2 Линейная корреляционная зависимость между уровнями вит. D и лептина у больных с МС на фоне ХБП.

ем лептинорезистентности у больных с МС [13] и, соответственно, с гиперпродукцией лептина, были изучены уровни данного показателя в сравниваемых группах (таблица 3).

Установлены более выраженные метаболические нарушения у больных 1 группы: уровни общего ХС были на 18,6% ($p < 0,01$), ХС ЛНП на 11,9% ($p < 0,05$), ТГ на 20,8% ($p < 0,01$), индекса НОМА-IR

на 42,5% ($p < 0,001$), лептина на 30,5% ($p < 0,01$) выше, чем в группе 2.

У пациентов с МС на фоне ХБП при наличии сниженного уровня вит. D (группа 1) соотношение Е/А было на 13,2% ($p < 0,05$), ДТ на 13,1% ниже ($p < 0,05$), чем в группе 2, что свидетельствовало о более выраженном нарушении диастолической функции ЛЖ.

Таким образом, в патогенез гормонально-метаболических нарушений вовлечены гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлептинемия, ИР, наиболее выраженные у лиц с МС на фоне ХБП при снижении уровня вит. D. У пациентов со сниженным уровнем вит. D установлена более выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ.

В связи с полученными данными особый интерес представляло определение зависимости факторов риска ССЗ от уровня вит. D в сыворотке крови. Проведенный анализ выявил прямую корреляционную связь между уровнем вит. D и содержанием ХС ЛВП ($r = 0,64$; $p = 0,035$), а также показателем Е/А, отражающим диастолическую функцию ЛЖ ($r = 0,58$; $p = 0,041$). Определена отрицательная связь вит. D с уровнем ТГ ($r = -0,72$; $p = 0,018$), индексом НОМА-IR ($r = -0,69$; $p = 0,029$) и уровнем лептина ($r = -0,63$; $p = 0,037$). Полученные результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Обсуждение

Дефицит вит. D связан с различными заболеваниями, включая МС, который клинически определяется комплексом метаболических и сосудистых нарушений.

Настоящее исследование выполнено на больных с МС на фоне ХБП со сниженным уровнем вит. D в сыворотке крови ($23,2 \pm 5,1$ нг/мл, группа 1) и адекватным его уровнем ($54,8 \pm 12,1$ нг/мл, группа 2).

Исследования последних лет демонстрируют связь низкого содержания вит. D в сыворотке с ожирением у лиц среднего возраста [20]. В обзоре Wimalawansa SJ (2018), основанном на фактических данных, описана корреляционная связь вит. D с СД, ИР, ожирением, МС и показано, что вит. D играет непрямую, но важную роль в углеводном и липидном обменах [21]. В исследовании Han YY (2021) показано, что низкий уровень вит. D в сыворотке крови имели лица с АГ и высоким ИМТ [22]. В проведенном нами исследовании установлено, что больные МС на фоне ХБП при дефиците вит. D имеют более высокие показатели ОТ, ОТ/ОБ, ИМТ, чем лица с адекватным его уровнем. В исследовании, Zhang M (2022) показано, что уровень вит. D в сыворотке крови < 30 нг/мл, связан с высоким уровнем ТГ и низким ХС ЛВП [23]. В работе Ge H. (2017) выявлена корреляция между дефицитом вит. D и повышенным уровнем общего ХС и ХС ЛНП, а также сниженным уровнем ХС

ЛВП в сыворотке крови [24]. В настоящем исследовании у больных с МС на фоне ХБП, имевших низкие уровни вит. D в сыворотке, было выявлено более высокое содержание в крови ТГ и ХС ЛНП, в то время как достоверной разницы по уровню ХС ЛВП не установлено. В настоящее время механизмы, объясняющие связь между вит. D и уровнем сывороточных липидов неизвестны. Предполагается, что вит. D может влиять на липиды сыворотки, изменяя усвоение кальция. В исследовании Cho HJ (2005) [25] показано, что повышенный уровень кальция может уменьшить образование и секрецию печеночных ТГ, снижать уровень ХС за счет стимуляции секреции желчных кислот [26].

Другие исследования показали, что вит. D влияет на функцию β -клеток и чувствительность к инсулину [27], приводя к ИР, в т.ч. и у больных с ХБП. Резистентность к инсулину является ранним метаболическим нарушением у пациентов с ХБП, проявляющимся, когда СКФ все еще находится в пределах нормы и имеет обратную связь с уровнем вит. D [28]. Проведенный нами анализ подтвердил, что между НОМА-IR и уровнем вит. D имеется отрицательная корреляционная зависимость, что согласуется с результатами исследования Schlegel MF (2021), в котором с помощью многофакторной регрессии продемонстрированы связи между низкими уровнями вит. D и повышенными значениями НОМА-IR и ИМТ [29]. У больных с МС на фоне ХБП нами установлено наличие ИР, подтвержденное увеличением индекса НОМА-IR на 42,5% у лиц со сниженным уровнем вит. D по сравнению пациентами, имеющими его адекватный уровень.

В развитии и прогрессировании МС и заболевания почек играет гиперлептинемия [13]. В проведенном исследовании установлено, что больные с МС на фоне ХБП имеют более высокие значения лептина в сыворотке крови, чем лица контрольной группы. При этом в группе больных с дефицитом вит. D, уровень лептина был на 30,5% выше, что может свидетельствовать о более выраженных метаболических нарушениях, чем у пациентов, имеющих его адекватный уровень. Дефицит вит. D распространен при сердечной недостаточности, но его значимость при диастолической дисфункции описана в единичных исследованиях [30, 31]. Мы изучили связь между статусом вит. D и эхокардиографическими параметрами диастолической функции у пациентов с МС на фоне ХБП. Полученные результаты установили более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ у участников с дефицитом вит. D. Это можно объяснить тем, что вит. D подавляет активацию ренин-ангиотензиновой системы и натрийуретических пептидов, регулирует обновление внеклеточного матрикса, поток кальция и сократительную способность миокарда, влияет на дифференцировку и пролиферацию

кардиомиоцитов, что может опосредовать антигипертрофические и антигипертензивные эффекты вит. D и защищать от дисфункции миокарда [32].

В рамках исследования Hoorn Pilz, et al. измерены уровни вит. D и выполнено эхокардиографическое исследование у 614 пациентов. Уровни вит. D в сыворотке крови не были достоверно связаны со структурой и функцией ЛЖ. Тем не менее, была обнаружена незначительная тенденция к увеличению распространенности диастолической дисфункции у участников с дефицитом вит. D [33].

Обнаружение связи между высоким АД и уровнями вит. D фактически стало отправной точкой для рассмотрения участия этого витамина в патогенезе ССЗ. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о сопоставимых значениях как САД, так и ДАД в обеих группах больных. По некоторым данным у пациентов с дефицитом вит. D САД было выше по сравнению с пациентами с достаточным содержанием вит. D [34]. Однако, согласно выводам

других исследователей, различий по уровню САД и ДАД у людей с дефицитом вит. D нет [31].

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что больные с МС на фоне ХБП и дефицита вит. D чаще имеют общее ожирение, более выраженные нарушения углеводного (индекс НОМА-IR), транспорта липидов в составе липопротеинов (уровни общего ХС, ХС ЛНП, ТГ) и высокое содержание в сыворотке крови лептина по сравнению с пациентами с адекватным уровнем этого витамина. Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют значимость оценки статуса вит. D у больных с МС на фоне ХБП.

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

Литература/References

- Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, et al. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(3):830. doi:10.3390/nu13030830.
- Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LyA. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. Osteoporosis and osteopathies. 2018;21(3):15-20. (In Russ.) Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(3):15-20. doi:10.14341/osteo10038.
- Tatarinceva YuV, Vasil'eva LV, Gosteva EV, et al. The relationship of vitamin D deficiency with the risk of metabolic syndrome in the elderly. *Therapy*. 2021;7(3):115-21. (In Russ.) Татаринцева Ю.В., Васильева Л.В., Гостева Е.В. и др. Связь дефицита витамина D с риском метаболического синдрома у лиц пожилого возраста. Терапия. 2021;7(3):115-21. doi:10.18565/therapy.2021.3.115-121.
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9. doi:10.1186/s40885-018-0094-4.
- Agranovich NV, Pilipovich LA, Albotova LV, et al. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(3):21-8. (In Russ.) Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. и др. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. Нефрология. 2019;23(3):21-8. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28.
- Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501. doi:10.3390/nu12113501.
- Lu MC, Chen IJ, Hsu LT, et al. Metabolic Risk Factors Associated With Chronic Kidney Disease in a Middle-Aged and Elderly Taiwanese Population: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:748037. doi:10.3389/fmed.2021.748037.
- Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. 2019;59(7c):31-9. doi:10.18087/cardio.2598.
- Bushueva OYu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):447-56. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1.
- Glavic Z, Zaric B, Resanovic I, et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):30-9. doi:10.2174/1570161114666161007164510.
- Huh JH, Yadav D, Kim JS, et al. Metabolism. 2017;67:54-61. doi:10.1016/j.metabol.2016.11.003.
- Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya bolezn' pochek (HBP) — 2021-2022-2023 (24.06.2021) — Utverzhdeny Minzdravom RF. 2021. 162s. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) — 2021-2022-2023 (24.06.2021) — Утверждены Минздравом РФ. 2021. 162с.
- Korolczuk A, Dudka J. Increased risk of cardiovascular complications in chronic kidney disease: a possible role of leptin. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):666-74. doi:10.2174/13816128113199990013.
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev*. 2021;42(1):1-28. doi:10.1210/edrv/bnaa027.
- Korczynska J, Czumaj A, Chmielewski M, et al. The Causes and Potential Injurious Effects of Elevated Serum Leptin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4685. doi:10.3390/ijms22094685.
- Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VY, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757-64. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):757-64. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
- Klinicheskie rekomendacii. Deficit vitamina D u vzroslykh. 2016. 39p. (In Russ.) Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых. 2016. 39с.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

19. Practical echocardiography: A guide to echocardiographic diagnosis. Ed. Frank A. Flakskampf; translated from German; under the general ed. acad. RAS, Prof. V.A. Sandrikova. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2019. 872с. (In Russ.) Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике. Под ред. Франка А. Флакскампфа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАН, проф. В.А. Сандрикова. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2019. 872с. ISBN: 978-5-00030-662-8.
20. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, et al. Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. doi:10.1159/000490669.
21. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-89. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.017.
22. Han YY, Hsu SH, Su TC. Association between Vitamin D Deficiency and High Serum Levels of Small Dense LDL in Middle-Aged Adults. *Biomedicines.* 2021;24(9):464. doi:10.3390/biomedicines9050464.
23. Zhang M, Yu F, Xue Y, et al. The Relationship of 25(OH)D₃ with Diabetes Mellitus and the Mediation Effect of Lipid Profile in Chinese Rural Population of Henan Province. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1):85. doi:10.3390/medicina58010085.
24. Ge H, Sun H, Wang T, et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration and serum lipids in the rural population of China. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):215. doi:10.1186/s12944-017-0603-6.
25. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, et al. The possible role of Ca²⁺ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(8):1418-23. doi:10.1248/bpb.28.1418.
26. Alomaim H, Griffin P, Swist E, et al. Dietary calcium affects body composition and lipid metabolism in rats. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210760. doi:10.1371/journal.pone.0210760.
27. Pathak K, Soares MJ, Zhao Y, et al. Postprandial changes in glucose oxidation and insulin sensitivity in metabolic syndrome: Influence of fibroblast growth factor 21 and vitamin D status. *Nutrition.* 2017;37:37-42. doi:10.1016/j.nut.2016.12.007.
28. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(6):F1087-1108. doi:10.1152/ajprenal.00340.2016.
29. Schleu MF, Barreto-Duarte B, Arriaga MB, et al. Lower Levels of Vitamin D Are Associated with an Increase in Insulin Resistance in Obese Brazilian Women. *Nutrients.* 2021;13(9):2979. doi:10.3390/nu13092979.
30. Osipova OA, Gosteva EV, Tatarinceva YuV. Vitamin D deficiency in elderly with arterial hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Adv Gerontol.* 2021;34(4):566-71. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Татаринцева Ю.В. и др. Дефицит витамина D у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Успехи геронтологии.* 2021;34(4):566-71. doi:10.34922/AE.2021.34.4.009.
31. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Platschek L, et al. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):262-70. doi:10.1002/ehf2.12413.
32. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi:10.3390/ijms21186483.
33. Pilz S, Henry RM, Snijder MB, et al. Vitamin D deficiency and myocardial structure and function in older men and women: the Hoorn study. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(9):612-7. doi:10.1007/BF03346658.
34. Alkhatatbeh MJ, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Correlation of Serum Vitamin D with Cardiovascular Risk in Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(5):213-9. doi:10.1089/met.2017.0003.

Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартэктомии

Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г., Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Определение связи между факторами периоперационного периода и показателями когнитивных функций у пациентов после операции коронарного шунтирования (КШ) в сочетании с односторонней каротидной эндартэктомией (КЭЭ).

Материал и методы. Обследованы 56 мужчин в периоперационном периоде КШ в сочетании с односторонней КЭЭ, среднего возраста 64,0±7,1 лет. Оценка когнитивных функций выполнялась до и на 5-7 сут. после операции при помощи «Status PF». Расширенное психометрическое исследование включало оценку произвольного внимания (корректурная проба Бурдона — КП Бурдона), кратковременной памяти (тесты «Запоминание 10 чисел», «Запоминание 10 слов», и «Запоминание 10 слогов»), нейродинамику (время сложной зрительно-моторной реакции, уровень функциональной подвижности нервных процессов, работоспособность головного мозга, а также количество ошибок (КО) в этих заданиях и пропущенных положительных сигналов). Концентрацию нейрон-специфической енолазы (HCE) и белка S100β в сыворотке крови пациентов до операции, через 24 ч и на 5-7 сут. после операции КШ определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде увеличение времени реакции ($p=0,031$) сопровождалось увеличением КО в данном тесте ($p=0,042$), уменьшением количества запоминаемых чисел ($p=0,022$). Через 24 ч и на 5-7 сут. после операции различий между периоперационным уровнем HCE не было ($p_{1-2-3}>0,05$). Через 24 ч после операции КШ уровень белка S100β повышался на 9,0% ($p=0,001$), регрессия белка S100β к дооперационному уровню наблюдалась к 5-7 сут. после операции.

Заключение. Выявлена связь между фактором КШ и объемом внимания ($r=-0,518$; $p=0,031$), временем реакции уровня функцио-

нальной подвижности (УФП) ($r=0,476$; $p=0,041$), КО, совершенных при выполнении УФП ($r=0,449$; $p=0,032$). Выявлена корреляционная связь между фактором нейрорхимических маркеров количеством переработанных знаков на 1-й мин КП Бурдона ($r=-0,642$; $p=0,014$), общим количеством переработанных знаков в КП Бурдона ($r=-0,617$; $p=0,017$). Комбинированный фактор периоперационного периода ассоциировался с временем реакции УФП ($r=0,609$; $p=0,041$), количеством переработанных знаков на 4-й мин ($r=-0,490$; $p=0,017$) и общим количеством переработанных знаков в КП Бурдона ($r=-0,334$; $p=0,006$).

Ключевые слова: стенозы прецеребральных артерий, сочетанная операция, коронарное шунтирование, каротидная эндартэктомия, когнитивные функции, нейрорхимические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/12-2021

Рецензия получена 22/01-2022

Принята к публикации 28/03-2022



Для цитирования: Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г., Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л. Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартэктомии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3166. doi:10.15829/1728-8800-2022-3166. EDN JLBYPQ

Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy

Maleva O. V., Sosnina A. S., Uchasova E. G., Ivanov S. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To determine the relationship between perioperative factors and cognitive function in patients after coronary bypass grafting (CABG) in combination with unilateral carotid endarterectomy (CE).

Material and methods. We examined 56 men in the perioperative period with CABG combined with unilateral CE (mean age, 64,0±7,1

years). Cognitive assessment was performed before and 5-7 days after surgery with Status PF program. An advanced psychometric examination included an assessment of voluntary attention (Bourdon test), short-term memory (tests on memorizing 10 numbers, 10 words, and 10 syllables), neurodynamics (visual-motor reaction time, level of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maleva.o@mail.ru

Тел.: +7 (905) 900-18-56

[Малева О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-7980-7488, Соснина А. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8908-2070, Учасова Е. Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Трубникова О. А. — д.м.н., зав. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8260-8033, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

functional mobility of nervous processes, brain performance, as well as the number of errors in these tasks and missed positive signals). The concentration of neuron-specific enolase (NSE) and S100 β protein in the blood serum of patients before surgery, 24 hours and 5-7 days after surgery was determined using enzyme immunoassay.

Results. In the early postoperative period, an increase in reaction time ($p=0,031$) was accompanied by an increase in errors in this test ($p=0,042$) and a decrease in the number of memorized numbers ($p=0,022$). Twenty four hours and 5-7 days after surgery, there were no differences between the perioperative NSE level ($p_{1,2-3}>0,05$). Twenty four hours after CABG surgery, the level of S100 β protein increased by 9,0% ($p=0,001$), while regression of S100 β protein to the preoperative level was observed 5-7 days after operation.

Conclusion. A relationship was found between the CABG factor and the attention level ($r=-0,518$; $p=0,031$), functional mobility reaction time ($r=0,476$; $p=0,041$), and the number of errors ($r=0,449$; $p=0,032$). A correlation was found between the factor of neurochemical markers, the number of processed letters on the 1st minute of Bourdon test ($r=-0,642$; $p=0,014$), the total number of processed letters in Bourdon test ($r=-0,617$; $p=0,017$). The combined factor of perioperative period was associated with functional mobility reaction time ($r=0,609$; $p=0,041$), the number of processed letters at 4 min ($r=-0,490$; $p=0,017$), and the total number of processed letters in the Bourdon test ($r=-0,334$; $p=0,006$).

Keywords: precerebral artery stenoses, combined surgery, coronary bypass grafting, carotid endarterectomy, cognitive functions, neurochemical markers.

Relationships and Activities: none.

Maleva O. V.* ORCID: 0000-0001-7980-7488, Sosnina A. S. ORCID: 0000-0001-8908-2070, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Trubnikova O. A. ORCID: 0000-0001-8260-8033, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: maleva.o@mail.ru

Received: 22/12-2021

Revision Received: 22/01-2022

Accepted: 28/03-2022

For citation: Maleva O. V., Sosnina A. S., Uchasova E. G., Ivanov S. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L. Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3166. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3166. EDN JLBYPQ

ВПЗ – всего переработано знаков, ИК – искусственное кровообращение, КО – количество ошибок, КП Бурдона – корректурная проба Бурдона, КШ – коронарное шунтирование, КЭЭ – каротидная эндалтерэктомия, НСЕ – нейрон-специфическая енолаза, ОБ – объем внимания, ППС – пропущено положительных сигналов, РГМ – работоспособность головного мозга, СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, СЭ – средняя экспозиция, УФП – уровень функциональной подвижности.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В последние годы увеличивается доля пациентов с сочетанием атеросклероза коронарных и прецеребральных артерий, нуждающихся в реваскуляризации обоих сосудистых бассейнов. Частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции и ассоциированные с ней факторы у пациентов, перенесших сочетанную операцию в объеме коронарного шунтирования и каротидной эндалтерэктомии малоизучены.

Что добавляют результаты исследования?

- Фактор коронарного шунтирования и нейрохимические маркеры связаны с когнитивными функциями в раннем послеоперационном периоде. Фактор каротидной эндалтерэктомии не исключает усиление эффекта реперфузии и, как следствие, снижение когнитивных функций.

Key messages

What is already known about the subject?

- In recent years, the proportion of patients with a combination of atherosclerosis of the coronary and precerebral arteries in need of revascularization of both vascular systems has increased. The incidence of early postoperative cognitive dysfunction and related factors in patients undergoing coronary bypass grafting in combination with carotid endarterectomy are poorly understood.

What might this study add?

- CABG factor and neurochemical markers are associated with cognitive function in the early postoperative period. The factor of carotid endarterectomy does not rule out an increase in reperfusion effect and, as a result, a decrease in cognitive functions.

Введение

Известно, что коронарное шунтирование (КШ) ассоциируется с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции. Это состояние плохо выявляется, характеризуется прогрессирующим, необратимым течением. При этом показано, что изолированная каротидная эндалтерэктомия (КЭЭ) положительно влияет на когнитивные функции [1, 2]. Медико-социальная значимость послеоперационной когнитивной дисфункции определя-

ет необходимость поиска способов ее диагностики и профилактики. Влияние сочетанной операции в объеме КШ и КЭЭ на когнитивные функции в послеоперационном периоде изучено недостаточно.

Одним из перспективных направлений диагностики повреждения головного мозга является оценка нейрохимических маркеров его субклинического повреждения [3]. Известно, что белок S100 β преимущественно продуцируется астроцита-

Таблица 1

Клинический “портрет” пациентов (n=56)

Показатель	Значение
Возраст (лет) (M±SD)	64,0±7,1
Индекс массы тела (кг/м ²) (M±SD)	28,0±4,1
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (87,5%)
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	58,9±10,2
Стеноз BCA, NASCET % (сторона КЭЭ) (M±SD)	78,0±18,3
Пиковая скорость кровотока BCA, см/с (сторона КЭЭ) Ме [Q25; Q75]	226 [110; 436]
Индекс коморбидности (M±SD)	6,5±1,7
MMSE, баллы (M±SD)	26,4±1,8
FAB, баллы (M±SD)	15,7±1,7

Примечание: BCA — внутренняя сонная артерия, NASCET — North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, MMSE — Mini-Mental State Examination, FAB — Frontal Assessment Battery.

ми, а повышенный его уровень в периферической крови свидетельствует об активации астроцитов при гипоксии, хронической и острой. В некоторых исследованиях при выполнении изолированной КЭЭ и КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) была показана высокая прогностическая значимость повышенного уровня белка S100β в отношении неврологических осложнений первого и второго типов [4, 5]. Другой маркер повреждения головного мозга — нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), для которой ранее была показана связь со степенью повреждения нейронов и гематоэнцефалическим барьером при кардиохирургических операциях [6, 7].

Известно, что в некоторых клинических ситуациях, например, при симптомном течении ишемической болезни сердца и атеросклероза прецеребральных артерий, проведение сочетанной операции КЭЭ и КШ является единственным подходом, направленным на снижение риска периоперационных сердечно-сосудистых событий. Однако не все кардиохирурги поддерживают одновременное проведение этих двух операций, т.к. считают его агрессивным, прежде всего, для головного мозга. Исследование когнитивных функций и определение нейробиохимических маркеров повреждения головного мозга могло бы способствовать выявлению клинически важных факторов агрессии периоперационного периода.

С учетом этого, целью исследования стало определение связи между факторами периоперационного периода и показателями когнитивных функций у пациентов после операции КШ в сочетании с односторонней КЭЭ.

Материал и методы

Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Критерии включения в исследование: планируемая симультанная операция, включающая прямую реваскуляризацию миокарда и одностороннюю (симптом-зависимую, при наличии

в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, или гемодинамически значимую, при асимптомном течении прецеребрального атеросклероза) КЭЭ, подписанное информированное согласие на исследование. Критериями не включения были: сочетание КШ с коррекцией патологии клапанов сердца, гемодинамически значимый или симптомный стеноз прецеребральных артерий с контралатеральной стороны вмешательства. Критерием исключения на любом из этапов исследования служил отказ пациента от продолжения участия.

В исследование включено 56 пациентов-мужчин с мультифокальным атеросклерозом прецеребральных и коронарных артерий из стационарных отделений НИИ КПССЗ, среднего возраста 64,0±7,1 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди пациентов 13 (23,2%) имели симптомное проявление прецеребрального атеросклероза. Асимптомный стеноз прецеребральных артерий имели 43 (76,8%) пациента. Пациенты принимали базовую медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и периферическим атеросклерозом.

Для исключения деменции пациентам проводили оценку по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) и Frontal Assessment Battery (FAB). Расширенное психометрическое тестирование состояло из оценки произвольного внимания (корректирующая проба Бурдона — КП Бурдона), а именно, вработываемость и истощаемость внимания, оцениваемые по количеству просмотренных знаков на 1-й и 4-й мин теста. Кратковременная память оценивалась по тестам “Запоминание 10 чисел”, “Запоминание 10 слов”, и “Запоминание 10 слогов”. Показатели нейродинамики включали: время сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП), работоспособность головного мозга (РГМ), а также количество ошибок (КО) в этих заданиях и пропущенных положительных сигналов (ППС) при выполнении теста УФП и РГМ. Оценка когнитивных функций выполнялась за 24-48 ч до операции и спустя 5-7 сут. после операции при помощи “Status PF”.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 2

Интраоперационные клинические показатели (n=56)

Показатель	Значение
Время пережатия сонной артерии (мин) (M±SD)	25,0±5,4
Длительность ИК (мин) (M±SD)	80,7±24,8
Длительность пережатия аорты (мин) (M±SD)	51,6±15,7
Температура перфузии (° C) (M±SD)	35,5±0,4
Перфузионное артериальное давление (мм рт.ст.) (M±SD)	66,2±9,3
Количество дистальных шунтов (M±SD)	2,5±0,6
EuroSCORE (%) Me [Q25; Q75]	3,7 [1,4; 8,9]

Примечание: EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

Оперативное вмешательство в виде изолированного КШ и симультанной операции в объеме односторонней КЭЭ было определено мультидисциплинарной командой с учетом клинических рекомендаций для пациентов с гемодинамически значимым сочетанным атеросклерозом прецеребральных и коронарных артерий.

Симультанная операция выполнялась следующей методикой: первым этапом проводилась КЭЭ, вторым этапом выполнялось КШ в условиях ИК.

Интраоперационные параметры соответствовали средним показателям учреждения, которые в последующем были включены в факторный анализ (таблица 2).

В раннем послеоперационном периоде выявлялись ожидаемые клинические осложнения после кардиохирургической операции в условиях ИК, структура которых представлена в таблице 3. У двух пациентов зарегистрировано избыточное поступление отделяемого из операционной области по дренажам в 1-е сут. послеоперационного периода, что потребовало ревизии. Послеоперационная пневмония застойного характера развилась у 4 пациентов, пароксизм фибрилляции предсердий — у 10 человек, с медикаментозной кардиоверсией, гидроторакс или гидроперикард, не требующие инвазивного вмешательства — у 32 пациентов. У большинства пациентов выявлялась послеоперационная анемия легкой и средней степени тяжести, которая не требовала кровезамещения.

Концентрацию HCE (референсное значение 0-16,3 нг/мл) и белка S100β (референсное значение 54,0±15,6 нг/л) в сыворотке крови пациентов до операции, через 24 ч и на 7 сут. после операции определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы “Fujirebio” (Бельгия). Образцы крови из периферической вены забирались в пробирки с активатором свертывания, подвергались центрифугированию 15 мин при 3000 об./мин. Сыворотка аликвотировалась и замораживалась при температуре -70° C до анализа.

Оценивались интраоперационные факторы, доказавшие свое влияние на когнитивные функции в послеоперационном периоде: время ИК и пережатия аорты, средняя температура перфузии и артериальное давление, длительность пережатия сонных артерий, количество шунтов, а также процент возможного риска периоперационных осложнений (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — EuroSCORE). Оценка нейронспецифических белков обусловлена возможностью выявления скрытого, субклинического повреждения головного мозга.

Таблица 3

Структура клинических осложнений раннего послеоперационного периода (n=56)

Показатель	Значение, n (%)
Кровотечение/рестернотомия	2 (3,5)
Пневмония	4 (7,1)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	10 (17,8)
Гидроторакс/гидроперикард	32 (57)
Анемия	50 (89)

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета “Statistica 10.0”, “IBM SPSS 26”. Для показателей с нормальным распределением данные представлены в виде среднего (Mean) ± стандартного отклонения (SD); нейропсихологические показатели, распределение которых отклонялось от нормального (одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова), представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Учитывая значения, отклоняющиеся от нормального распределения нейропсихологических и нейрохимических показателей, для установления различий между пред- и послеоперационными показателями в исследуемой группе использовали непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона (критерий Вилкоксона), для сравнения зависимых групп по количественному признаку применяли критерий Фридмана. При попарном сравнении использовали критерий Тьюки. Корреляционный анализ выполняли с использованием непараметрического критерия Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Факторный анализ включал анализ главных компонент в программе “IBM SPSS 26”. Методом анализа главных компонент отобраны ведущие факторы периоперационного периода. Вклад каждого фактора и общий накопленный вклад факторов в суммарную дисперсию соответствовал существенной доле периоперационных показателей, объясняемых значениями отобранных компонент. Для дальнейшего анализа использовались факторы, чьи собственные значения превышают единицу (формальные критерии). С целью получения структуры, которой соответствует большое значение нагрузки каждой переменной только по одному фактору и малое по всем остальным факторам, использовался вариант вращения факторов “Варимакс”. Степень применимости факторного анализа к данной выборке рас-

Таблица 4

Динамика показателей когнитивных функций
в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56)

Показатель	До операции Me [Q25; Q75]	После операции Me [Q25; Q75]	p
СЗМР СЭ, мс	654,5 [514; 1077]	618 [455; 1077]	0,031
СЗМР КО, количество	2 [0; 19]	2 [0; 12]	0,042
УФП ВВЗ, мс	84,5 [67; 162]	82 [60; 266]	>0,05
УФП СЭ, мс	500,5 [381; 632]	498 [374; 588]	>0,05
УФП КО, количество	26 [9; 70]	25 [7; 45]	>0,05
УФП ППС, количество	16,5 [8; 40]	17 [0; 49]	>0,05
ОВ, количество	5 [1; 11]	5 [2; 10]	>0,05
КП Бурдона, 1 мин, количество	67 [16; 129]	66 [19; 110]	>0,05
КП Бурдона, 4 мин, количество	77 [36; 159]	76 [43; 148]	>0,05
КП Бурдона, ВПЗ, мс	297 [127; 559]	297 [137; 542]	>0,05
КП Бурдона, ВСО, количество	7 [1; 23]	7 [1; 28]	>0,05
КВ, количество	31,6 [10,3; 89,8]	30,8 [12; 86,5]	>0,05
РГМ СЭ, мс	462 [350; 608]	479 [378; 554]	>0,05
РГМ КО, количество	105 [42; 161]	101 [16; 164]	>0,05
РГМ ППС, количество	59 [2; 200]	51 [6; 196]	>0,05
Запоминание 10 чисел, количество	4 [2; 8]	4 [2; 7]	0,022
Запоминание 10 бессмысленных слогов, количество	3 [0; 6]	3 [0; 5]	>0,05
Запоминание 10 слов, количество	4 [1; 7]	4 [2; 7]	>0,05

Примечание: ВСО — всего совершено ошибок, КВ — коэффициент внимания, ВВЗ — время выполнения задания.

НСЕ, нг/мл

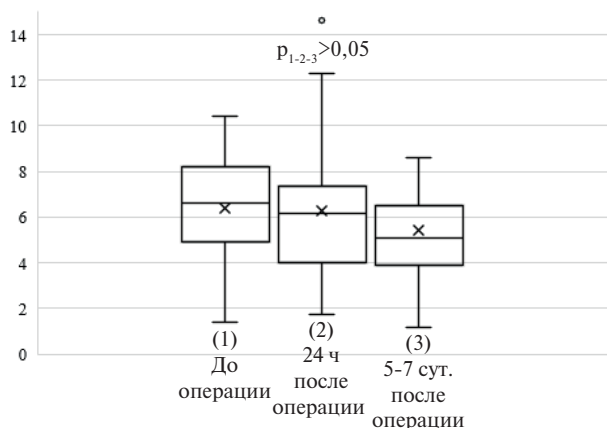


Рис. 1 Динамика НСЕ (нг/мл) в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56).

S 100β, нг/мл

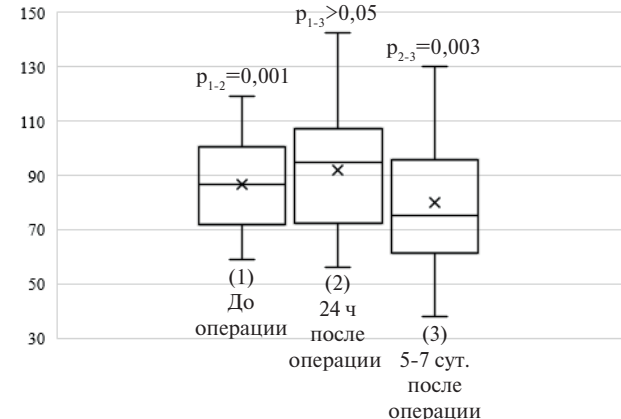


Рис. 2 Динамика белка S100β (нг/мл) в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56).

считан с помощью критерия адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина.

Результаты

Проведена сравнительная оценка исходных показателей когнитивных функций с ранним послеоперационным периодом (таблица 4). Выявлено увеличение скорости СЗМР ($p=0,031$), что сопровождалось увеличением КО в данном тесте ($p=0,042$). Кроме того, выявлено снижение количества запоминаемых чисел ($p=0,022$).

Проведено сравнение нейрохимических показателей в дооперационном и в раннем послеопе-

рационном периоде. Выявлено, что исходный уровень НСЕ соответствовал диапазону референсных значений $6,2 \pm 2,3$ нг/мл. Через 24 ч и через 5-7 сут. после операции различий в уровне НСЕ не было ($p_{1-2-3} > 0,05$) (рисунок 1).

Выявлено, что исходный уровень белка S100β в сыворотке крови был выше референсных показателей — $86,3 \pm 22,3$ нг/мл. Через 24 ч после операции отмечалось повышение концентрации белка S100β на 9,0% ($p=0,001$), возвращение его уровня к дооперационным значениям наблюдалась к 5-7 сут. послеоперационного периода (рисунок 2).

Таблица 5

Характеристики отобранных факторов
периоперационного периода при сочетанной
операции КШ и КЭЭ (n=56)

Номер фактора	Собственные значения	Удельный вклад в дисперсию, %	
		Каждого фактора	Накопленный
1	2,6	21,7	21,7
2	1,8	15,0	36,8
3	1,6	13,9	50,7

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде, через 24 ч после операции, повышалась концентрация нейрехимического маркера повреждения головного мозга — белка S100β. На 5-7 сут. после операции ухудшались показатели кратковременной памяти, согласно тесту “Запоминание 10 чисел” и СЗМР.

С учетом того, что наиболее значимыми факторами являются периоперационные показатели, описанные ранее, а также нейрехимические маркеры, методом анализа главных компонент отобраны три ведущих фактора периоперационного периода. Вклад каждого фактора в суммарную дисперсию показателей периоперационных показателей составил 21,7, 15,0 и 13,9%, соответственно. Общий накопленный вклад факторов в суммарную дисперсию составил 50,7%. Исходя из этого, можно сделать вывод о существенной доле периоперационных показателей, объясняемых значениями отобранных факторов (таблица 5).

Таблица 6

Матрица факторных нагрузок для
периоперационных показателей (n=56)

Показатель	Факторы		
	1	2	3
Длительность ИК	0,935	-0,110	0,235
Длительность пережатия аорты	0,951	-0,013	0,234
Количество шунтов	0,861	-0,023	-0,055
Уровень НСЕ (нг/мл) исходно	-0,028	0,772	-0,590
Уровень НСЕ (нг/мл) через 24 ч	0,050	0,762	-0,497
Уровень НСЕ (нг/мл) через 5-7 сут.	-0,185	0,512	-0,215
Уровень S100β (нг/мл) исходно	0,095	-0,073	0,790
Уровень S100β (нг/мл) через 24 ч	0,001	0,533	0,610
Уровень S100β (нг/мл) через 5-7 сут.	-0,031	0,783	0,580
EuroSCORE, %	-0,142	-0,095	0,409

Факторная нагрузка для каждой из исследуемых переменных (учитывались величины изменений показателей), позволяющая оценить корреляцию с отобранными факторами, представлена в виде матрицы (наибольшие значения факторной нагрузки выделены курсивом) (таблица 6).

Первый фактор условно обозначен, как фактор “Коронарного шунтирования”, т.к. состоял из числа дистальных анастомозов (шунтов), длительности ИК и пережатия аорты. Второй фактор состоял из нейрехимических показателей — НСЕ и белка S100β, обозначенный как “Нейрехимический фактор”. Третий компонент включал такой параметр, как риск периоперационных осложнений и уровни белка S100β

Таблица 7

Корреляционный анализ показателей взаимосвязи факторов периоперационного периода
и когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде (n=56)

Показатели когнитивных функций	Факторы периоперационного периода					
	“Коронарного шунтирования”		“Нейрехимический”		“Комбинированный”	
	*r	p	*r	p	*r	p
СЗМР СЭ	-0,111	0,272	-0,027	0,791	0,135	0,184
СЗМР КО	0,770	0,030	-0,017	0,864	-0,037	0,718
УФП ВВЗ	0,047	0,625	0,004	0,970	0,032	0,755
УФП СЭ	0,476	0,040	0,015	0,881	0,609	0,041
УФП КО	0,449	0,030	0,062	0,547	-0,047	0,648
УФП ППС	-0,131	0,204	-0,060	0,563	0,076	0,461
ОВ	-0,518	0,031	0,102	0,319	0,005	0,964
КП Бурдона 1 минута	-0,010	0,937	-0,642	0,001	-0,538	0,050
КП Бурдона 4 минута	-0,003	0,978	-0,132	0,286	-0,490	0,017
КП Бурдона ВПЗ	-0,061	0,627	-0,617	0,010	-0,334	0,006
КП Бурдона ВСО	0,157	0,203	0,007	0,954	-0,107	0,387
РГМ СЭ	0,037	0,763	0,057	0,639	0,142	0,241
РГМ КО	-0,010	0,933	0,141	0,243	-0,240	0,845
РГМ ППС	-0,040	0,745	-0,178	0,141	-0,048	0,692
Запоминание 10 чисел	-0,125	0,227	0,068	0,514	-0,123	0,234
Запоминание 10 бессмысленных слогов	-0,109	0,421	0,041	0,412	-0,012	0,752
Запоминание 10 слов	-0,007	0,950	-0,039	0,707	-0,011	0,913

Примечание: *r — коэффициент корреляции Спирмена; ВСО — всего совершено ошибок, ВВЗ — время выполнения задания.

в периоперационном периоде, в связи с чем получил название “Комбинированный фактор”. Исходя из значения меры выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкина, составляющей 0,618, была установлена удовлетворительная адекватность применения факторного анализа к исследуемой выборке. При оценке распределения переменных с помощью критерия сферичности Бартлетта уровень значимости составил $p < 0,001$, что свидетельствовало о приемлемости проведения факторного анализа.

Результаты корреляционного анализа связи выявленных факторов с показателями когнитивных функций в послеоперационном периоде представлены в таблице 7. Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между фактором КШ и объемом внимания (ОВ) ($r = -0,518$; $p = 0,031$). Кроме того, фактор КШ ассоциировался с временем реакции УФП ($r = 0,476$; $p = 0,041$), КО, совершенных при выполнении этого задания ($r = 0,449$; $p = 0,030$).

Выявлена корреляционная связь между фактором нейрохимических маркеров и количеством переработанных знаков на 1 мин КП Бурдона ($r = -0,642$; $p = 0,010$), общим количеством (всего) переработанных знаков (ВПЗ) в КП Бурдона ($r = -0,617$; $p = 0,010$). Комбинированный фактор периоперационного периода ассоциировался с временем реакции УФП ($r = 0,609$; $p = 0,041$), количеством переработанных знаков на 4-ой мин КП Бурдона ($r = -0,490$; $p = 0,017$), общим количеством ВПЗ в КП Бурдона ($r = -0,334$; $p = 0,006$).

Таким образом, периоперационные факторы КШ ассоциируются с ухудшением внимания и нейродинамики в раннем послеоперационном периоде.

Обсуждение

Отсутствие значимой динамики во всех доменах когнитивных функций раннего послеоперационного периода объясняется исходными показателями когнитивных функций, соответствующими умеренным когнитивным расстройствам, согласно среднему баллу MMSE, а также гетерогенностью исследуемой группы пациентов. Однако даже ухудшение в двух доменах когнитивного статуса свидетельствует об ухудшении когнитивных функций после сочетанной операции.

Основным источником белка S100 β являются астроциты. В некоторых исследованиях отмечена связь повышенного уровня белка S100 β , НСЕ и ранней послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов после кардиохирургических операций [8, 9] и при выполнении изолированной КЭЭ [3, 4]. Повышение уровня белка S100 β в раннем послеоперационном периоде, вероятнее всего, также обусловлено синдромом церебральной реперфузии, который имел сочетанный генез на фоне ИК и восстановление церебрального кровотока после КЭЭ.

Иные данные получены по НСЕ. НСЕ представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы. Повышенный уровень НСЕ является признаком ишемического повреждения нейронов головного мозга. В настоящем исследовании повышения уровня данного маркера в раннем послеоперационном периоде не выявлено, следовательно, можно предположить, что интраоперационное воздействие на гематоэнцефалический барьер — обратимое явление и нейроны не испытывали значимой ишемии при выполнении двух операций. В пользу этой теории свидетельствуют и другие исследования, где не подтвержден факт повышения этого маркера после КЭЭ. В исследовании при сравнении изолированной КЭЭ и стентирования сонных артерий повышение НСЕ не наблюдалось в течение 24 ч после КЭЭ, тогда как значимое нарастание отмечено через 48 ч после операции, что сами авторы объясняют феноменом реперфузии [7, 10].

Белок S100 β оказался более информативным нейрохимическим маркером повреждения головного мозга по сравнению с НСЕ, благодаря более высокой чувствительности глии к гипоксии, генерализованному высвобождению, тогда как НСЕ в данном исследовании не оказался диагностически значимым.

Наиболее значимые факторы периоперационного периода и маркеры повреждения головного мозга связаны с когнитивными функциями в раннем послеоперационном периоде. Выявлено, что выраженность факторов КШ и комбинированного фактора ассоциировалось с худшими показателями внимания и памяти, тогда как фактор нейрохимии ассоциировался только с ухудшением внимания в раннем послеоперационном периоде. С другой стороны, не подтвердивший в факторном анализе свою значимость компонент КЭЭ — длительность пережатия сонных артерий, не исключает усиление эффекта реперфузии и, как следствие, снижение когнитивных функций, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Заключение

Таким образом, периоперационные факторы при сочетанной операции в объеме КШ и КЭЭ связаны с показателями когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при выполнении такой операции с целью обеспечения профилактики вторичных сердечно-сосудистых осложнений; это, в свою очередь, позволит снизить степень когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

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

Литература/References

1. Huang P, He XY, Xu M. Effects of Carotid Artery Stent and Carotid Endarterectomy on Cognitive Function in Patients with Carotid Stenosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6634537 doi:10.1155/2020/6634537.
2. Whooley JL, David BC, Woo HH, et al. Carotid Revascularization and Its Effect on Cognitive Function: A Prospective Nonrandomized Multicenter Clinical Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104702. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104702.
3. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(9):681-9. doi:10.1097/EJA.0000000000000450.
4. Alserr AH, Elwan H, Antonopoulos CN, et al. Using serum s100- β protein as a biomarker for comparing silent brain injury in carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Int Angiol.* 2019;38(2):136-42. doi:10.23736/S0392-9590.19.04079-3.
5. Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(7):638-45. doi:10.5152/akd.2014.5321.
6. Hżeci M, Hżeczka J, Przywara S, et al. Effect of carotid endarterectomy on brain damage markers. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):352-9. doi:10.1111/ane.12607.
7. Brightwell RE, Sherwood RA, Athanasiou T, et al. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(5):552-60. doi:10.1016/j.ejvs.2007.06.016.
8. Zheng L, Fan QM, Wei ZY. Serum S-100 β and NSE levels after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:70. doi:10.1186/s12872-015-0050-0.
9. Gailiusas M, Andrejaitienė J, Širvinskis E, et al. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery. *Acta Med Litu.* 2019;26(1):8-10. doi:10.6001/actamedica.v26i1.3949.
10. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5-6):358-67. doi:10.1159/000343505.

Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе

Алекян Б. Г., Варава А. Б., Горин Д. С., Лусников В. П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить госпитальные результаты рентгенэндоваскулярного лечения у пациентов, которым было выполнено эндопротезирование пораженного сосуда при аррозионном кровотечении после операции на поджелудочной железе.

Материал и методы. В период 2012–2021 гг в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России была выполнена 821 операция на поджелудочной железе (ПЖ) по поводу опухолей ПЖ и осложненных форм хронического панкреатита. У 75 (9,1%) пациентов развилось послеоперационное аррозионное кровотечение. Для остановки кровотечений у 14 (18,7%) из них были использованы стент-графты. Мужчин было 9 (64,3%), женщин — 5 (35,7%). Медиана возраста пациентов составила 60 лет: мужчины — 61 год, женщины — 59 лет. Аррозионное кровотечение возникло после панкреатодуоденальной резекции у 13 пациентов, в одном наблюдении отмечено после дистальной резекции ПЖ. Во всех 14 наблюдениях послеоперационные кровотечения относились к тяжелым и классифицировались как тип С по классификации ISGPS (International Study Group for Pancreatic Surgery).

Результаты. Источниками кровотечения являлась: гастродуоденальная артерия у 4 (28,6%), проксимальные сегменты печеночных артерий (правая/левая) — у 4 (28,6%) пациентов, проксимальный сегмент верхней брыжеечной артерии — у 2 (14,3%), дорсальная панкреатическая артерия — у 1 (7,1%), ложная аневризма проксимального сегмента селезеночной артерии — у 1 (7,1%), проксимальный сегмент общей печеночной артерии — у 2 (14,3%). У 10 (71,4%) пациентов выполнили эндопротезирование проксимального сегмента пораженной артерии, у 4 (28,6%) — при аррозии короткой культи гастродуоденальной артерии и ложной аневризмы, выполнено эндопротезирование общей печеночной артерии с переходом в собственную печеночную артерию. Технический успех рентгенэндоваскулярного гемостаза, характеризующийся отсутствием экстравазации контрастного вещества, достигнут в 100% наблюдений. У 3 (21,4%) из 14 пациентов развилось повторное

кровотечение из другого артериального источника. Госпитальная летальность составила 28,6% (4 пациента). Причиной летальных исходов в 3 случаях служили непосредственные осложнения рентгенэндоваскулярного гемостаза, в одном наблюдении — прогрессирующее течение послеоперационного панкреатита с исходом в полиорганную недостаточность.

Заключение. Рентгенэндоваскулярный гемостаз с использованием стент-графта является эффективным оперативным методом лечения аррозионных кровотечений после операций на ПЖ. Вмешательство сопряжено с возможными осложнениями, риск которых необходимо учитывать при формировании показаний к данному методу гемостаза. Показанием к выполнению эндопротезирования артерий считаем возникновение аррозионного кровотечения из дефекта магистрального сосуда (общая/собственная/правая или левая печеночные артерии, верхняя брыжеечная артерия).

Ключевые слова: аррозионное кровотечение, опухоли поджелудочной железы, стент-графт, гемостаз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/03-2022

Рецензия получена 05/04-2022

Принята к публикации 14/04-2022



Для цитирования: Алекян Б. Г., Варава А. Б., Горин Д. С., Лусников В. П. Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозионным кровотечением после операций на поджелудочной железе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3257. doi:10.15829/1728-8800-2022-3257. EDN IYLFYG

Experience of using stent grafts in the treatment of patients with arrosive bleeding after pancreatic surgery

Alekyan B. G., Varava A. B., Gorin D. S., Lusnikov V. P.

A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Moscow, Russia

Aim. To evaluate inhospital outcomes of endovascular treatment in patients who underwent endoprosthetic replacement of the culprit vessel due to arrosive bleeding after pancreatic surgery.

Material and methods. In the period 2012–2021 at the A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 821 operations on the pancreas due to tumors and complicated chronic pancreatitis were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: LusnikovVP@ya.ru

Тел.: +7 (999) 977-88-69

[Алекян Б. Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0001-6509-566X, Варава А. Б. — м.н.с., врач рентгенэндоваскулярный хирург Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-2823-5325, Горин Д. С. — к.м.н., с.н.с. отделения абдоминальной хирургии, ORCID: 0000-0002-6452-4458, Лусников В. П.* — врач рентгенэндоваскулярный хирург, аспирант Центра рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-0313-0690].

performed. Seventy-five (9,1%) patients developed postoperative arrosive bleeding. Stent grafts were used to stop bleeding in 14 (18,7%) of them. There were 9 men (64,3%) and 5 women (35,7%). The median age of patients was 60 years (men — 61 years, women — 59 years). Arrosive bleeding occurred after pancreaticoduodenal resection in 13 patients, while in one case — after distal pancreatic resection. In all 14 cases, postoperative bleeding was severe and classified as grade C according to the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS) classification.

Results. There were following sources of bleeding: gastroduodenal artery — 4 (28,6%) patients, proximal hepatic arteries (right/left) — in 4 (28,6%) patients, proximal superior mesenteric artery — in 2 (14,3%), dorsal pancreatic artery — in 1 (7,1%), false aneurysm of proximal splenic artery — in 1 (7,1%), proximal common hepatic artery — in 2 (14,3%). In 10 (71,4%) patients, endoprosthetic replacement of the proximal segment of culprit artery was performed, while in 4 (28,6%) patients with arrosion of short gastroduodenal artery stump and false aneurysm, endoprosthesis replacement of the common hepatic artery was performed with a transition to the proper hepatic artery. The technical success of endovascular hemostasis (absence of contrast media extravasation) was achieved in 100% of cases. Three (21,4%) of 14 patients developed rebleeding from another arterial source. In-hospital mortality was 28,6% (n=4). The cause of deaths in 3 cases was the direct complications of endovascular hemostasis, while in one patient — progressive postoperative pancreatitis with the outcome in multiple organ failure.

Conclusion. Endovascular hemostasis using a stent graft is an effective surgical method for the treatment of arrosive bleeding after pancreatic

surgery. The intervention is associated with possible complications, the risk of which must be taken into account before the procedure. We consider arrosive bleeding from a defect in the main vessel (common/proper/right or left hepatic arteries, superior mesenteric artery) as an indication for performing endoprosthetic replacement.

Keywords: arrosive bleeding, pancreatic tumors, stent-graft, hemostasis.

Relationships and Activities: none.

Alekyan B. G. ORCID: 0000-0001-6509-566X, Varava A. B. ORCID: 0000-0002-2823-5325, Gorin D. S. ORCID: 0000-0002-6452-4458, Lusnikov V. P.* ORCID: 0000-0002-0313-0690.

*Corresponding author: LusnikovVP@ya.ru

Received: 28/03-2022

Revision Received: 05/04-2022

Accepted: 14/04-2022

For citation: Alekyan B. G., Varava A. B., Gorin D. S., Lusnikov V. P. Experience of using stent grafts in the treatment of patients with arrosive bleeding after pancreatic surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3257. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3257. EDN IYLFYG

ББА — верхняя брыжечная артерия, ГДА — гастродуоденальная артерия, ДПА — дорсальная панкреатическая артерия, ДР — дистальная резекция, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОПА — общая печеночная артерия, ПДР — панкреатодуоденальная резекция, ПЖ — поджелудочная железа, СА — селезеночная артерия, СПА — собственная печеночная артерия, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, ТАЭ — трансартериальная эмболизация, ЦМБ — целиако-мезентериальный бассейн, ЧС — чревный ствол.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Смертность при развитии осложнений после резекционных вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ) крайне высокая и достигает 60%.

Что добавляют результаты исследования?

- Использование стент-графтов с целью эндоваскулярного гемостаза в группе пациентов, перенесших резекционные вмешательства на ПЖ по поводу опухоли ПЖ, снижают смертность до 28,6%.

Key messages

What is already known about the subject?

- Mortality due to complications after pancreatic resection is extremely high and reaches 60%.

What might this study add?

- The use of stent grafts for the purpose of endovascular hemostasis in the group of patients who underwent pancreatic resection for tumors reduces mortality to 28,6%.

Введение

Операции на поджелудочной железе (ПЖ) являются одними из наиболее сложных вмешательств в абдоминальной хирургии и зачастую сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений. Одной из ведущих причин послеоперационной летальности при резекционных вмешательствах на ПЖ является послеоперационное кровотечение [1]. По данным Wolk S, et al., кровотечение после резекционных вмешательств на ПЖ встречается в 11-38% случаев и характеризуется высокой летальностью (от 30 до 50%) при выполнении релапаротомии с целью гемостаза [2].

Согласно классификации ISGPS (International Study Group for Pancreatic Surgery), кровотечения

после резекционных вмешательств на ПЖ по времени возникновения делятся на ранние (до 24 ч) и поздние (после 24 ч) от окончания операции на ПЖ [1]. Поздние кровотечения чаще всего носят аррозийный характер и, как правило, патогенетически связаны с послеоперационным панкреатитом и панкреатическим свищом. Воздействие агрессивного панкреатогенного отделяемого на компрометированную, в результате лимфодиссекции сосудистую стенку, приводит к ее повреждению с последующим возникновением кровотечения [3, 4]. В последнее время для остановки послеоперационных кровотечений все большее распространение получают методы рентгенэндоваскулярного гемостаза [5, 6].

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=14)

Показатель	Пол		Женщины		p		Диагнозы		ХП		p		Исход		p	
	Мужчины		Me		Q1-Q3		Me		Q1-Q3		Me		Me		Me	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Возраст (лет)	61	58-68	59	48-64	0,69	59	57-68	60	57,5-68,5	0,55	58	48-61	68,5	68-69	0,19	
ИМТ (кг/м ²)	26	24-30	25,5	23,5-27,5	0,52	25,5	24-30,5	26	22-30	0,92	25,5	22-30	25	24-26,5	0,54	
Срок развития кровотечения, (сут.)	8	5,5-9,5	8	4,5-10,5	1,0	8	8-10	5,5	4-7	0,2	8	4-10	8,5	8-9	0,54	
Всего в стационаре (сут.)	27	18,5-39	36	25,5-37	0,19	31	16-38	30,5	21-40	0,92	36	23-38	14,5	13-16	0,84	
Нб после операции на ПЖ (г/л)	122	93,5-136	105	101,5-117	0,94	124	105-136	92,5	92-93	0,02	105	94,5-136	122	120-124	0,71	
Разность Нб (г/л)	69	55,5-74,5	51	43-51,5	0,43	61	51-72	74	50-98	0,8	52	50-72	70	66-74	0,24	
Нб перед рентгенэндоваскулярным гемостазом (г/л)	64,5	55,5-87	79	73-82,5	0,52	79	65-86	54	52-56	0,04	67	66-74	69	55-83	0,53	
Амлаза дренажного отделяемого (ед.)	883,5	55,5-6035,5	4700	2361,5-14495,5	0,37	3387	267-8684	55,5	0-111	0,6	1500	23-4700	4475	267-8684	0,6	
Использовано эритроцитарной массы (ед.)	4,5	1-9	4	1,5-4,5	0,73	3	0-6	9,5	6-13	0,12	3	0-6	5,5	2-9	0,6	
После РЭЛ	17	4,5-24	17	14,5-22,5	0,15	17	12-20	16	4-28	0,66	20	14-28	3	1-5	0,94	

Примечание: Нб — гемоглобин, ХП — хронический панкреатит, РЭЛ — рентгенэндоваскулярное лечение, ИМТ — индекс массы тела.

Имплантация стент-графтов при кровотечении из магистральных сосудов (общей печеночной артерии, ОПА) и ее ветвей, а также верхней брыжеечной артерии (ВБА) способствует сохраняя артериального кровотока дистальнее сосудистого дефекта, что позволяет избежать ишемии кровоснабжаемых органов и минимизировать риск развития органной недостаточности, абсцессов печени [7].

Ранее были опубликованы результаты исследования, в котором оценивались источники кровотечения, технический успех, рецидив кровотечения, характеристика используемых методов при выполнении рентгенэндоваскулярного гемостаза у 74 пациентов с поздним аррозионным кровотечением после резекционных вмешательств на ПЖ. Было выявлено 84 источника кровотечения. Наиболее часто встречающимися артериями были бассейн гастродуоденальной артерии (ГДА) — 35,7%, бассейн ВБА — 21,4%, артерии печени — 17,9%; другие артериальные бассейны были редкими. При выполнении трансартериальной эмболизации (ТАЭ) технический успех составил 100%. Госпитальная летальность составила 12,2% пациентов. Таким образом, пришли к выводу, что ТАЭ является эффективной лечебной процедурой у пациентов с аррозионным кровотечением [8].

Материал и методы

С 2011 по 2021гг в НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского была выполнена 821 резекционная операция на ПЖ. У 75 (9,1%) пациентов развилось позднее послеоперационное кровотечение. В 14 (18,7%) наблюдениях при позднем послеоперационном кровотечении гемостаз был достигнут при рентгенэндоваскулярном лечении с имплантацией стент-графтов.

Сравнительная характеристика групп пациентов, которым была выполнена имплантация стент-графта с целью остановки кровотечения, продемонстрировала их статистическую однородность (таблица 1). Медиана возраста пациентов составила 60 лет (Min-Max: 35-73); у мужчин 61 год (Min-Max: 37-70), у женщин 59 лет (Min-Max: 35-73). С опухолью ПЖ было 12 (85,7%) пациентов, а с осложненными формами хронического панкреатита — 2 (14,3%).

Аррозионное кровотечение возникло после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) у 13 пациентов, в одном наблюдении — после дистальной резекции (ДР) ПЖ. Медиана развития кровотечения у пациентов составила 8 сут. (интерквартильный размах (Q1; Q3): 7-12 сут.) после оперативного вмешательства на ПЖ и характеризовалась снижением гемоглобина крови на 69 г/л (55,5-74,5 г/л) у мужчин и на 51 г/л (43-51,5 г/л) у женщин. Данное снижение уровня гемоглобина крови сопровождалось пресинкопальными и синкопальными состояниями, нестабильной гемодинамикой пациентов. Поскольку у всех пациентов было отмечено снижение уровня гемоглобина на >30 г/л, их состояние было классифицировано как тяжелая степень послеоперационного кровотечения С (ISGPS), угрожающего жизни.

Выбор артериального доступа зависел от анатомии целиако-мезентериального бассейна (ЦМБ) и ангиуляции

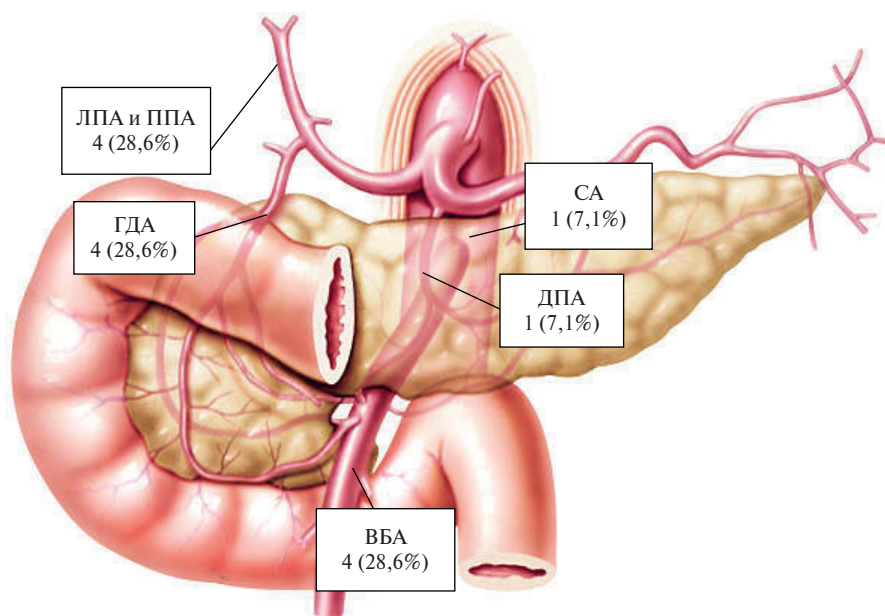


Рис. 1 Источники кровотечения в соответствии с анатомической топографией: ЛПА, ППА, ДПА.

Примечание: ВБА — верхняя брыжеечная артерия, ГДА — гастродуоденальная артерия, ДПА — дорсальная панкреатическая артерия, ЛПА — левая печеночная артерия, ППА — правая печеночная артерия, СА — селезеночная артерия.

мезентериальных артерий относительно аорты. При ангуляции чревного ствола (ЧС) и/или ВБА $<45^\circ$ относительно аорты предпочтение было за трансбрахиальным доступом, при ангуляции $>45^\circ$ — трансфеморальным. Чаще использовался трансфеморальный доступ, который применен у 10 (71,4%) пациентов, в 4 (28,6%) наблюдениях рентгенэндоваскулярный гемостаз выполнялся трансбрахиальным доступом.

Первичной конечной точкой служил технический успех операции, проявляющийся в отсутствии экстравазации контрастного вещества и стабилизации состояния пациента. Вторичной конечной точкой являлась сохраненная проходимость стент-графта.

Статистическая обработка. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), интерквартильного размаха (Q1; Q3), а также минимумом и максимумом (Min-Max). Для сравнения независимых совокупностей, в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных, использовался U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

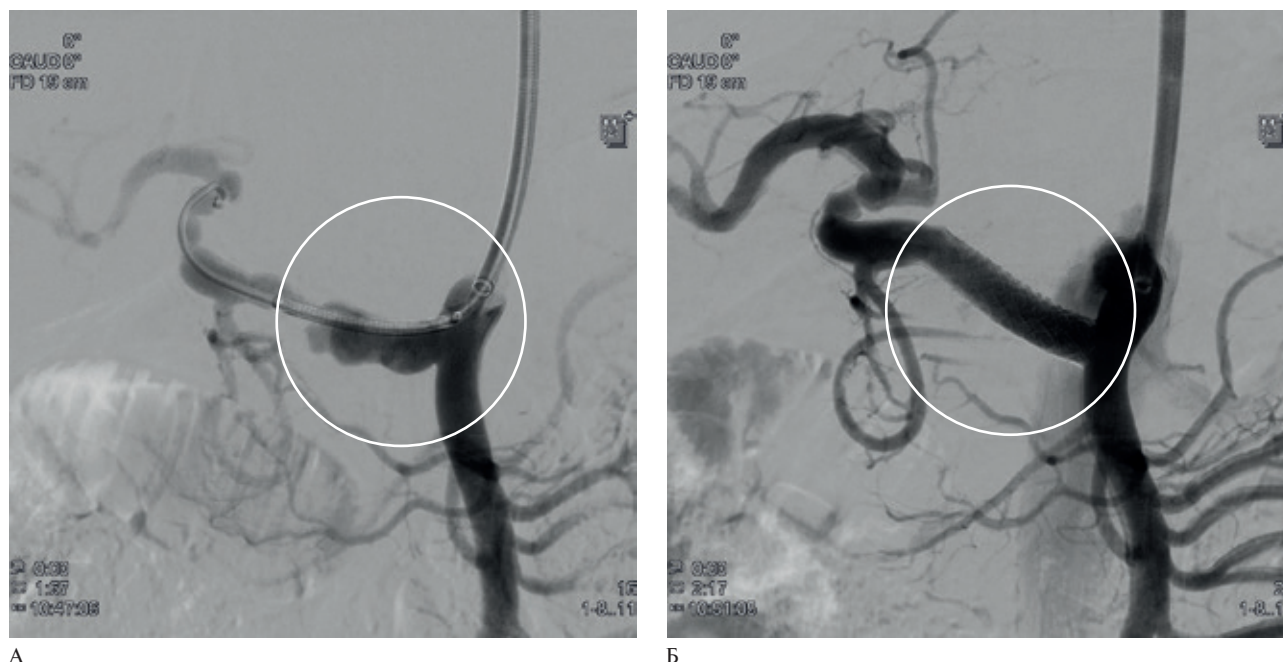
При выполнении ангиографии во всех 14 наблюдениях выявлены источники кровотечения: культя ГДА — у 4 (28,6%) больных, левая/правая печеночные артерии — 4 (28,6%), ВБА и aberrантные ветви печени (общая и правая) — 4 (28,6%), дорсальная панкреатическая артерия (ДПА) — у 1

(7,1%), селезеночная артерия (СА) — 1 (7,1%). Эндопротезирование ОПА с переходом в собственную печеночную артерию (СПА) было выполнено 5 (35,7%) пациентам, правой/левой печеночных артерий — 4 (28,6%), ВБА — 2 (14,3%), СА с выходом в ЧС — 2 (14,3%). На рисунке 1 отмечены наиболее часто встречающиеся источники кровотечения и их анатомическая топография.

Этапность выполнения рентгенэндоваскулярного гемостаза

При выполнении диагностической цифровой субтракционной ангиографии и визуализации более одного источника кровотечения, очередность рентгенэндоваскулярного гемостаза определялась с учетом источника кровотечения, который в большей степени оказывал влияние на гемодинамический статус пациента. При экстравазации контрастного вещества из проксимального сегмента висцеральной артерии первым этапом выполнялось эндопротезирование, а затем эмболизация иного источника кровотечения, таких случаев было 2. В таблице 2 представлена этапность выполнения операции в зависимости от источника кровотечения, а также указана зона имплантации стент-графта.

С целью сохранения дистального артериального кровотока, снижения риска ишемических осложнений, а также профилактики рецидива кровотечения у 10 (71,4%) пациентов выполнялось эндопротезирование проксимального сегмента висцеральных артерий: артерий печени (правой/левой), СА с переходом в ЧС, ВБА. У 4 (28,6%) пациентов показанием к эндопротезированию ОПА



А

Б

Рис. 2 Ангиограмма висцеральных артерий: А — ложная аневризма ОПА, отходящей от ВБА; Б — эндопротезирование ОПА (бассейн ВБА).

Таблица 2

Этапы рентгенэндоваскулярного гемостаза с применением стент-графта

№	1 этап				2 этап			
	Источник кровотечения	Устройство	Зона имплантации	СГ	Источник кровотечения	Устройство	Зона имплантации	СГ
1	пр.с. ДПА	СГ	СА-ЧС	JOSTENT Peripheral 4-9×38 мм	-	-	-	-
2	ГДА	СГ	ОПА-СПА	JOSTENT Peripheral 4-9×23 мм	-	-	-	-
3	ЛА пр.с. СА	СГ	СА-ЧС	Fluency 6,0×40 мм	-	-	-	-
4	ГДА	СГ	ОПА-СПА	Aneugraft 3,5×23 мм	ТК	Цилиндры	ТК	-
5	ЛА пр.с. зППА от ВБА	3 СГ	зППА от ВБА	Aneugraft 3,0×23 мм	-	-	-	-
6	ГДА от ВБА	СГ	ОПА-СПА от ВБА	Fluency 8,0×60 мм	-	-	-	-
7	ДПА	СП	ДПА	-	ГДА	СГ	ОПА-СПА	Fluency 7,0×40 мм
8	пр.с. ВБА	СГ	ВБА	Fluency 7,0×40 мм	-	-	-	-
9	пр.с. ОПА	СГ	СПА- ЧС	Fluency 7,0×60 мм	ЧС	ЭП	ЧС	-
10	пр.с. ЛПА	СГ	ЛПА	Fluency 6,0×40 мм	-	-	-	-
11	пр.с. ВБА	СГ	ВБА	Fluency 7,0×30 мм	-	-	-	-
12	ЛА пр.с. ППА	СГ	ППА	Fluency 6,0×40 мм	-	-	-	-
13	ЛА пр.с. ППА	СГ	ППА	Fluency 6,0×40 мм	ОПА	СПИР	ОПА	-
14	ЛА пр.с. ОПА от ВБА	СГ	ОПА от ВБА	Fluency 7,0×40 мм	-	-	-	-

Примечание: ЛА — ложная аневризма, ТК — тощекишечная артерия, СГ — стент-графт, СП — спираль, ЭП — эндоваскулярный плаг, ППА — правая печеночная артерия, ЛПА — левая печеночная артерия, зППА — замещающая правая печеночная артерия, ДПА — дорсальная панкреатическая артерия; пр.с. — проксимальный сегмент.

с переходом в СПА являлись аррозия короткой культи ГДА и/или наличие ложной аневризмы.

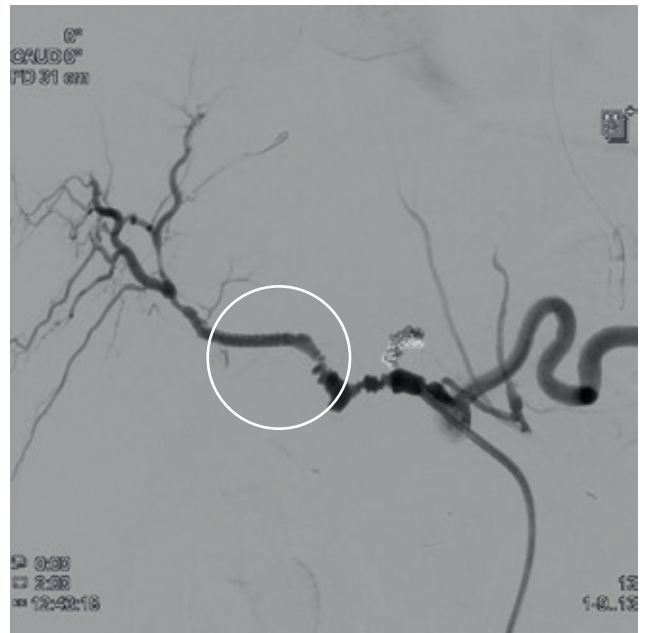
Подбор стент-графта

В условиях гиповолемии, местной воспалительной реакции и сосудистого спазма крайне важ-

но определить необходимую длину и диаметр стент-графта. Недостаточный диаметр может привести к неполному прилеганию стента-графта к стенкам пораженного сосуда и/или его миграции. В то же время избыточный диаметр стент-графта может

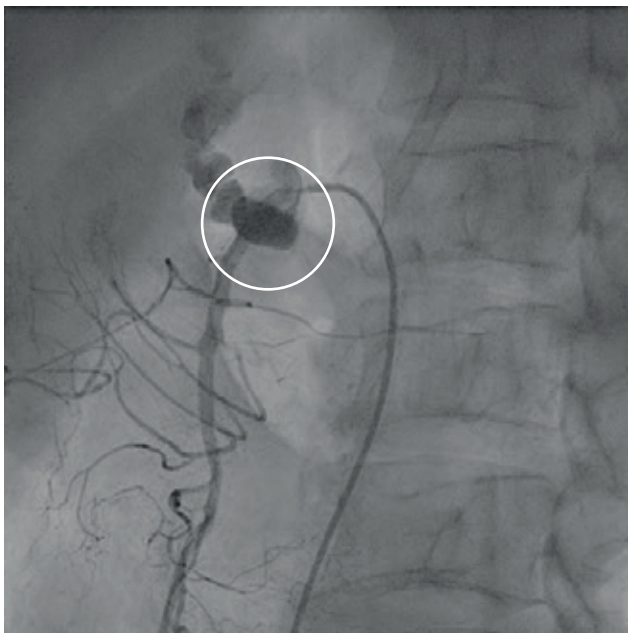


А

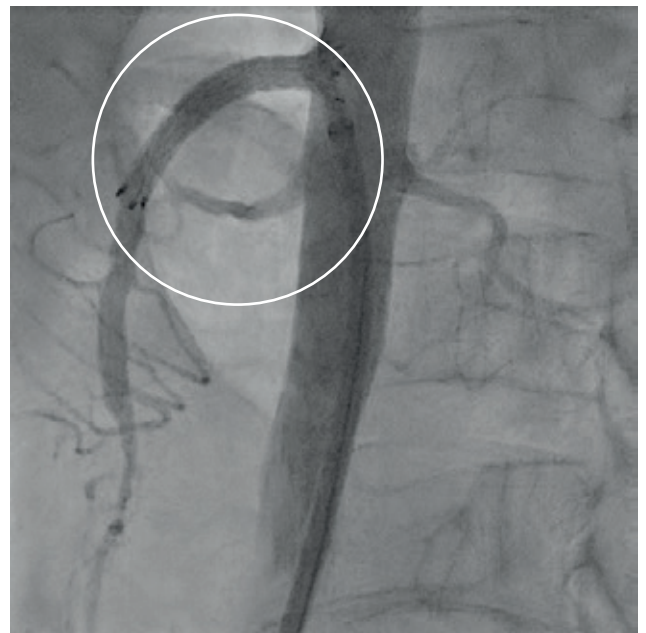


Б

Рис. 3 Ангиограмма висцеральных артерий: А — аневризма проксимального сегмента правой печеночной артерии; Б — эндопротезирование проксимального сегмента правой печеночной артерии.



А



Б

Рис. 4 Ангиограмма висцеральных артерий: А — экставазация контрастного вещества из проксимального сегмента ВБА; Б — эндопротезирование проксимального сегмента ВБА.

привести к повреждению сосудистой стенки — диссекции или разрыву. Также принципиально важно учитывать зону имплантации, чтобы стент-графт закрывал артериальный дефект, но не компрометировал/окклюзировал крупные артериальные ветви.

При определении параметров стент-графта ориентировались на данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-ангиографии, выполненной до оперативного вмешательства на

ПЖ, где измеряли длину сосуда и его диаметр. На МСКТ-ангиографии, выполненной при подозрении на аррозийное кровотечение, необходимо оценить размер артериального дефекта и длину зоны имплантации стент-графта. В таблице 2 представлены виды примененных стент-графтов при различных источниках кровотечения.

Чаще всего использовали стент-графт Fluency как в позицию ОПА, так и в проксимальную часть

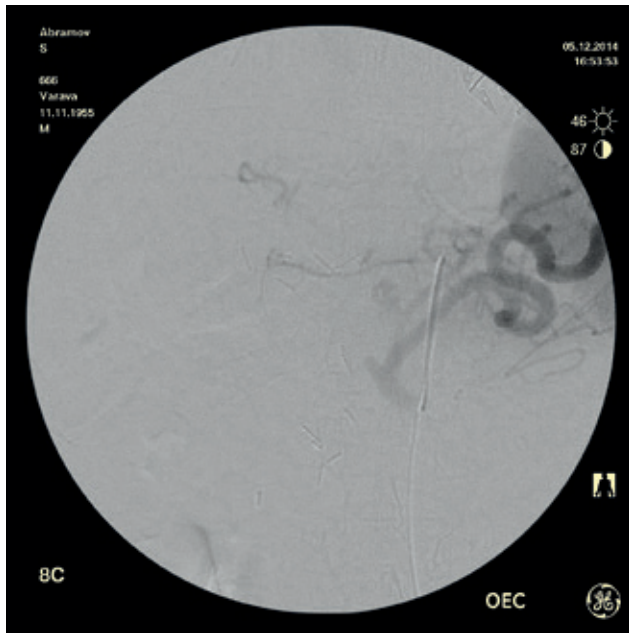


Рис. 5 Ангиограмма висцеральных артерий: А — ложная аневризма проксимального сегмента СА по данным МСКТ-ангиографии; Б — эндопротезирование проксимального сегмента СА. ОПА лигирована во время открытого хирургического вмешательства.

ВБА размерами 7,0×40 мм (таблица 2). Данный стент-графт является самораскрывающимся, что способствует уменьшению травматизации аррозированного сосуда, однако он имеет чрезмерный профиль доставляющего катетера, что создает трудности при выполнении вмешательства и выборе артериального доступа. На рисунках 2-5 представлены различные варианты эндопротезирования висцеральных артерий.

Медиана времени, затраченного на выполнение рентгенэндоваскулярного гемостаза, составила 72,5 (55-105) мин: при трансфеморальном доступе — 65 (55-78) мин, при трансбрахиальном — 110 (77,5-130) мин. При сравнении с помощью U-критерия Манна-Уитни времени, затраченного на выполнение операции, в зависимости от выбранного доступа, статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,137$). Длительность операции в зависимости от артериального доступа представлена на рисунке 6.

При выполнении анализа исхода операции от выбора артериального доступа не было выявлено статистически значимых различий ($p=1,0$), что позволяет сделать вывод о том, что выбор артериального доступа не влияет на исход, однако несет в себе риски осложнений, связанные с доступом.

Технический успех операции, определяющийся как отсутствие экстравазации контрастного вещества в целевом сосуда, достигнут у всех пациентов. У 9 (80%) из них при дуплексном сканировании перед выпиской отмечалась проходимость ранее имплантированных стент-графтов, а у 1 (10%) был выявлен их тромбоз, без клинических проявлений.

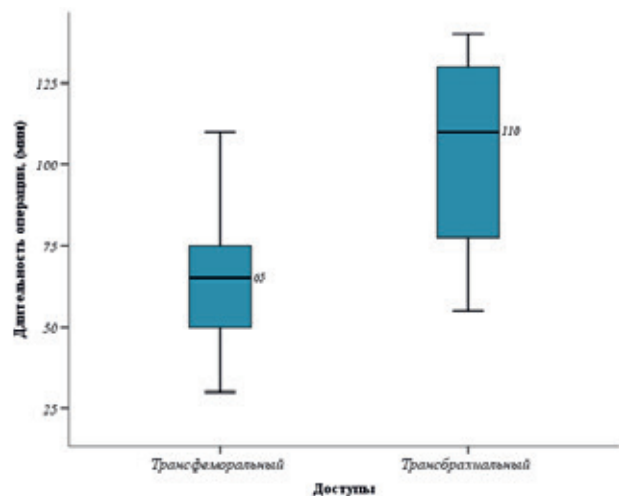


Рис. 6 Длительность рентгенэндоваскулярного гемостаза в зависимости от доступа.

Осложнения

Специфические осложнения рентгенэндоваскулярного гемостаза по времени развития можно разделить на интраоперационные и ранние послеоперационные. Интраоперационное осложнение развилось у 1 (7,1%) пациента при имплантации стент-графта в ОПА с переходом СПА, перекрытием зоны дефекта устья ГДА, отмечался дефект контрастирования — диссекция проксимального сегмента ОПА с переходом на среднюю треть СПА, что потребовало имплантации дополнительного стент-графта (рисунок 7). В раннем послеоперационном периоде у 3 (21,4%) пациентов выявились следующие осложнения: у пациентки с трансбрахиальным артериальным доступом развилась пульсирующая гематома в месте доступа с последующим ее переходом в флег-



Рис. 7 Ангиограмма висцеральных артерий: А — ложная аневризма устья ГДА; Б — диссекция проксимального сегмента ОПА, отходящая от ВБА; В — дополнительное эндопротезирование ОПА от устья.

мону локтевого сгиба, что потребовало хирургической санации данной зоны. Возникшее профузное кровотечение из плечевой артерии послужило причиной развития геморрагического шока и полиорганной недостаточности, далее с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и летальным исходом; во втором случае на первые сутки после эндопротезирования ОПА в позиции отхождения ГДА развился тромбоз стент-графта, приведший к абсцедированию II и III сегментов печени, а также нарастанию ферментов цитолиза гепатоцитов — аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), что в последующем привело к развитию СПОН и летальному исходу; у третьего пациента также на 1 сут. после эндопротезирования ОПА развился тромбоз стент-графта без клинически значимого нарушения функции печени.

Рецидив кровотечения отмечен у 3 (21,4%) пациентов. Учитывая сроки развития рецидива, медиана которого составила 4 (1-6) сут., можно полагать, что его возникновение было связано с прогрессирующим течением тяжелого послеоперационного панкреатита. Источниками кровотечения являлись дистальная ветвь средней ободочной артерии (бассейн ВБА), левая желудочная и желудочно-сальниковая артерии. Для окклюзии использовались некалиброванные частицы PVA (Contour).

Госпитальная летальность при выполнении операции рентгенэндоваскулярного гемостаза с использованием стент-графтов составила 28,6% (4 пациента). Причиной летальных исходов в 3 случаях служили непосредственные осложнения рентгенэндоваскулярного гемостаза, в одном наблюдении — прогрессирующее течение послеоперационного панкреатита с исходом в полиорганную недостаточность.

Обсуждение

До настоящего времени в отечественной литературе нет опубликованных работ об использовании

стент-графтов у пациентов с тяжелым жизнеугрожающим кровотечением после операций на ПЖ. В зарубежной же литературе имеется небольшое количество публикаций на данную тему, но они характеризуются небольшой выборкой пациентов.

В настоящем исследовании тромбоз стент-графта наблюдался у 3 (21,4%) пациентов, приведший к летальному исходу у одного пациента (причиной смерти был СПОН), два пациента были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога-химиотерапевта.

На сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно наиболее подходящей антикоагулянтной терапии после имплантации стент-графтов, а клинический опыт использования имплантируемых устройств в аррозированные сосуды ограничен. Тем не менее, после имплантации стент-графта рекомендуется антитромбоцитарная терапия. Общее мнение таково, что клинически стабильные пациенты с функционирующим стент-графтом должны получать ацетилсалициловую кислоту в дозировке 100 мг ежедневно и после выписки из стационара на протяжении всей жизни [7].

В 2021г учеными из Тайбэй (Тайвань) под руководством Lin Y-M было выполнено исследование, в котором в период 2006-2018гг сравнивали результаты у 25 пациентов после ПДР, у которых наблюдались клиничко-лабораторные признаки кровотечения. При диагностической ангиографии ЦМБ отсутствовали какие-либо ангиографические признаки продолжающегося кровотечения. Группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа А — с превентивной имплантацией стент-графта (15 человек), и подгруппа Б — с консервативной терапией (10 человек). Конечными точками исследования являлись: клинические исходы, техническая успешность и осложнения. В результате клинический успех составил 86,7% (13 из 15) и 50% (5 из 10), в подгруппе А и подгруппе Б, соответственно ($p=0,07$). 30-суточная летальность составила 40%

(4 из 10) и 0 в группах консервативного лечения и превентивной имплантации стент-графта ($p=0,02$). Тем самым авторы пришли к выводу, что превентивная имплантация стент-графта в позицию устья ГДА снижает отсроченное массивное кровотечение и краткосрочную смертность у больных без ангиографических признаков кровотечения [9].

Целесообразность выполнения превентивной имплантации стент-графтов в позицию устья ГДА остается предметом дискуссий, поскольку любое оперативное вмешательство несет в себе риски развития осложнений как сосудистого характера (диссекция, тромбоз, разрыв), так и не сосудистого (дислокация эндопротеза, мальпозиция, ошибки в выборе размера стент-графта).

В исследовании немецких ученых под руководством Wolk S (2020) были проанализированы такие факторы риска госпитальной летальности, как локализация источника кровотечения и рецидив у пациентов, перенесших вмешательства на панкреатобилиарной зоне и развившимся послеоперационным кровотечением, которые перенесли эндоваскулярное лечение. За 5-летний период у 52 (8,4%) из 622 пациентов был выполнен рентгенэндоваскулярный гемостаз по поводу послеоперационного кровотечения. У более чем половины пациентов (59,6%) остановка кровотечения была достигнута путем имплантации стент-графта. Частота повторных вмешательств была выше после имплантации стент-графта по сравнению с эмболизацией металлическими спиралями — 39,3 vs 21,1% ($p=0,012$). Причинами повторного вмешательства были рецидив кровотечения дистальнее предыду-

щей локализации кровотечения, катетерный тромбоз стент-графта, диагностические причины. При однофакторном анализе была выявлена связь с высокой внутрибольничной летальностью при рецидивах кровотечения и повторных вмешательствах [2].

В настоящем исследовании рецидив кровотечения развился у 3 (21,4%) пациентов с последующим летальным исходом 1 пациентки с раком терминального отдела холедоха, ранее перенесшей ПДР с сохранением привратника.

Заключение

Имплантация стент-графта является высокоэффективным рентгенэндоваскулярным вмешательством при лечении жизнеугрожающих аррозийных кровотечений после операций на ПЖ.

Выбор артериального доступа (трансфеморальный или трансбрахиальный) не влияет на продолжительность операции и на исход, однако имеются риски развития осложнений после пункции.

При экстравазации контрастного вещества, либо наличии ложной аневризмы проксимального сегмента артерии (ОПА/СПА/правой/левой печеночных артерий, СА, ВБА), рекомендуется выполнять эндопротезирование пораженной артерии.

Аррозия или наличие ложной аневризмы короткой культы ГДА являются показанием к эндопротезированию ОПА с переходом в СПА.

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

Литература/References

1. Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142:20-5. doi:10.1016/j.surg.2007.02.001.
2. Wolk S, Radosa CG, Distler M, et al. Risk Factors for In-hospital Mortality After Transarterial Intervention After Postpancreatectomy Hemorrhage. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2020;43:1342-52. doi:10.1007/s00270-020-02509-2.
3. Revishvili ASH, Kriger AG, Gorin DS, et al. Endovascular procedures in pancreatic surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(4):4-16. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Кригер А.Г., Горин Д.С. и др. Эндоваскулярные вмешательства в хирургии поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(4):4-16. doi:10.17116/hirurgia201844-16.
4. Goev AA, Berelavichus SV, Karchakov SS, et al. Postpancreatectomy hemorrhage. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(1):77-82. (In Russ.) Гоев А.А., Берелавичус С.В., Карчаков С.С. и др. Аррозийные кровотечения после резекционных вмешательств на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(1):77-82. doi:10.17116/hirurgia202101177.
5. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, et al. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:1055-62. doi:10.1007/s11605-011-1427-8.
6. Guan Y, Zhang JL, Li XH, et al. Postpancreatectomy hemorrhage with negative angiographic findings: outcomes of empiric embolization compared to conservative management. *Clin Imaging* 2021;73:119-23. doi:10.1016/j.clinimag.2020.12.009.
7. Hassold N, Wolfschmidt F, Dierks A, et al. Effectiveness and outcome of endovascular therapy for late-onset postpancreatectomy hemorrhage using covered stents and embolization. *J Vasc Surg*. 2016;64:1373-83. doi:10.1016/j.jvs.2016.05.071.
8. Alekhan BG, Varava AB, Lusnikov VP, et al. Endovascular treatment of delayed arterial bleeding after pancreatic surgery: single-center experience. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(3):5-15. (In Russ.) Алектян Б.Г., Варавва А.Б., Лусников В.П. и др. Результаты рентгенэндоваскулярного лечения позднего артериального кровотечения после операций на поджелудочной железе. Опыт одного центра. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(3):5-15. doi:10.17116/hirurgia20220315.
9. Kleive D, Sahakyan M, Søreide K, et al. Risk for hemorrhage after pancreatoduodenectomy with venous resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403:949-57. doi:10.1007/s00423-018-1721-y.

Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы

Сумин А. Н., Слепынина Ю. С., Щеглова А. В., Иванова А. В., Поликутина О. М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

Цель. Изучить состояние правого желудочка (ПЖ) на фоне химиотерапии (ХТ) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследование включено 40 женщин 35-72 лет с РМЖ, которым проводилась ХТ антрациклинами. Основная группа (n=40) — женщины с РМЖ, обследованные при первичном контакте; 37 человек основной группы повторно обследованы через 6 мес.; контрольная группа (n=25) — женщины без РМЖ в анамнезе.

Результаты. В основной группе срединный поперечный размер и толщина передней стенки ПЖ были значимо больше, чем в группе контроля ($p<0,001$). Уровень скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока (Et) в динамике через 6 мес. оказался ниже, чем в контрольной группе ($p=0,003$). Соотношение Et и позднего (At) диастолического транстрикуспидального потока (Et/At) у пациенток с РМЖ значимо снизилось за время наблюдения ($p<0,05$) при сравнении с контрольной группой и исходными значениями. Отмечены большие значения индекса Tei в основной группе по сравнению с контрольной ($p<0,05$). При логистической регрессии для индекса Tei в модель вошли лучевая терапия, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале негативной возбудимости: $F(3,17)=12,548$, $p<0,001$, $R^2=0,729$. Для отношения Et/At значимыми факторами были дополнительное проведение лу-

чевой терапии и частота сердечных сокращений: $F(2,16)=12,548$, $p=0,005$, $R^2=0,526$.

Заключение. На фоне ХТ отмечено ухудшение систолической (увеличение индекса Tei, увеличение объемов ПЖ) и диастолической (снижение показателя Et и отношения Et/At) функции ПЖ.

Ключевые слова: дисфункция правого желудочка, противоопухолевая терапия, рак молочной железы, антрациклины.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/01-2022

Рецензия получена 10/02-2022

Принята к публикации 16/03-2022



Для цитирования: Сумин А. Н., Слепынина Ю. С., Щеглова А. В., Иванова А. В., Поликутина О. М. Дисфункция правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3182. doi:10.15829/1728-8800-2022-3182. EDN EQJEXO

Right ventricular dysfunction during chemotherapy in patients with breast cancer

Sumin A. N., Slepynina Yu. S., Shcheglova A. V., Ivanova A. V., Polikutina O. M.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To assess the right ventricle (RV) during chemotherapy (CT) in patients with breast cancer (BC).

Material and methods. The study included 40 women aged 35-72 years with BC who underwent anthracycline chemotherapy. The main group (n=40) included women with BC, examined at the first contact, 37 of whom were reexamined after 6 months. Control group (n=25) included women without BC.

Results. In the main group, the median transverse dimension and anterior wall thickness of the RV were significantly greater than in the control group ($p<0,001$). Early diastolic transtricuspid flow velocity (Et) after 6 months was lower than in the control group ($p=0,003$). The ratio of Et to late (At) diastolic transtricuspid flow (Et/At) in BC patients significantly decreased during the follow-up period ($p<0,05$) when compared with the control group and baseline values. Higher values of Tei index were noted in the main group compared to the control one

($p<0,05$). Using logistic regression for the Tei index, the model included radiation therapy, the total anthracycline dose, and negative affectivity score as follows: $F(3,17)=12,548$, $p<0,001$, $R^2=0,729$. For the Et/At ratio, additional radiation therapy and heart rate were significant factors as follows: $F(2,16)=12,548$, $p=0,005$, $R^2=0,526$.

Conclusion. Against the background of CT, deterioration of RV systolic (increase in Tei index and RV volume) and diastolic (decrease in Et and Et/At ratio) function was noted.

Keywords: right ventricular dysfunction, anticancer therapy, breast cancer, anthracyclines.

Relationships and Activities: none.

Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Slepynina Yu. S. ORCID: 0000-0002-7367-2620, Shcheglova A. V. ORCID: 0000-0002-4108-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: poliom@kemcardio.ru

Тел.: +7 (905) 900-20-55

[Сумин А. Н. — д.м.н., зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Слепынина Ю. С. — к.м.н., н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7367-2620, Щеглова А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4108-164X, Иванова А. В. — н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Поликутина О. М. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7458-6962].

164X, Ivanova A.V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Polikutina O.M.*
ORCID: 0000-0001-7458-6962.

*Corresponding author: poliom@kemcardio.ru

Received: 12/01-2022

Revision Received: 10/02-2022

Accepted: 16/03-2022

For citation: Sumin A.N., Slepynina Yu. S., Shcheglova A.V., Ivanova A.V., Polikutina O.M. Right ventricular dysfunction during chemotherapy in patients with breast cancer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3182. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3182. EDN EQJEXO

КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, РМЖ — рак молочной железы, ТК — трикуспидальный клапан, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — Global Longitudinal Strain (глобальная продольная деформация), NA — negative affectivity (негативная возбудимость), SI — social inhibition (социальное подавление), TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, At — скорость позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ, Et — скорость раннего диастолического наполнения ПЖ, Et/At — отношение скорости раннего и позднего диастолического транстрикуспидального потока.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- При онкологических заболеваниях на фоне химиотерапии (ХТ) явления кардиотоксичности проявляются снижением систолической функции левого желудочка (снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка).
- У онкологических больных отмечается связь наличия типа личности Д (дистрессорного) с выраженностью симптомов и качеством жизни.

Что добавляют полученные результаты?

- На фоне ХТ отмечено ухудшение систолической и диастолической функции правого желудочка.
- Отмечена ассоциация показателей систолической функции правого желудочка на фоне ХТ с одной из подшкал типа личности Д (баллы по шкале негативной возбудимости).

Key messages

What is already known about the subject?

- Against the background of chemotherapy (CT), cardiotoxicity are manifested by a decrease in left ventricular systolic function (decrease in left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain).
- In cancer patients, there is an association between the type D personality with the severity of symptoms and quality of life.

What might this study add?

- Against the background of CT, there was a deterioration in right ventricular systolic and diastolic function.
- There was an association of right ventricular systolic function parameters during CT with one of the personality type D subscales (negative affectivity).

В последние годы удалось достигнуть существенного прогресса в лечении онкологических заболеваний, что привело к улучшению выживаемости данной категории больных. Однако проблемой является развитие кардиотоксичности на фоне лечения основными противоопухолевыми препаратами [1]. Спектр проявлений кардиотоксичности достаточно широк — это развитие ишемической болезни сердца или ишемии миокарда, миокардит, амилоидоз, заболевание перикарда, заболевания периферических сосудов и сосудистая дисфункция [2]. Наиболее часто встречается развитие систолической дисфункции и прогрессирующей сердечной недостаточности, которая трудно поддается стандартной терапии [1]. В то же время диагностика проявлений кардиотоксичности на ранних стадиях позволяет своевременно начать терапию, что существенно улучшает прогноз таких пациентов [1, 3]. Общепринятыми критериями развития кардиотоксичности являются снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) более, чем на 10% от исходных значений, а также относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (GLS — Global Longitudinal Strain) ЛЖ более, чем

на 15% от исходного уровня [1]. Однако такие изменения выявляются при относительно развернутой картине поражения миокарда, поэтому поиск параметров эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющих обнаружить самые ранние проявления кардиотоксичности продолжается. В качестве таких методик предложено использовать оценку диастолической дисфункции с помощью тканевой доплерографии и визуализации деформации, 3D-ЭхоКГ, изучение правых отделов сердца [4-6].

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) в настоящее время получила признание как независимый предиктор неблагоприятных событий и смерти при широком круге заболеваний: при сердечной недостаточности, пороках сердца, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца и даже при артериальной гипертензии [7-10]. Более того, высказывается мнение, что компенсаторные резервы ПЖ ниже, чем у ЛЖ, поэтому его дисфункция может наступать раньше [11]. Выглядит обоснованным прицельное исследование нарушений функции ПЖ для выявления самых ранних проявлений кардиотоксичности, тем не менее, до настоящего времени не так много исследований были посвящены

данному вопросу [4–6, 12]. Также следует признать, что в отечественных исследованиях проблема диагностики кардиотоксичности противоопухолевого лечения представлена пока лишь единичными работами, преимущественно обзорного характера [13, 14]. Кроме того, следует учитывать психосоциальные аспекты при проведении химиотерапии (ХТ) онкологических больных, их личностные особенности. Среди психологических факторов в настоящее время выделяют тип личности Д, лица с таким типом характеризуются склонностью к переживанию отрицательных эмоций (негативная аффективность — NA) и подавлению их проявлений в межличностных отношениях (социальное подавление — SI). У лиц с таким типом личности, хуже качество жизни (КЖ) и прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [15, 16]. У онкологических больных данный тип исследован меньше, известна только его связь с выраженностью симптомов и КЖ [17, 18], его ассоциация с развитием кардиотоксичности не изучена.

Это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого было изучение состояния ПЖ на фоне противоопухолевого лечения у пациенток с раком молочной железы (РМЖ).

Материал и методы

В когортное проспективное исследование включено 40 женщин 35–72 лет ($51,0 \pm 11,0$ лет) с морфологически верифицированным РМЖ, которым проводилась противоопухолевая терапия, включающая антрациклины, без ишемической болезни сердца в анамнезе. Количество курсов ХТ, в зависимости от стадии заболевания, составило 5,5 (4,0; 6,0) [Me (Q25–Q75)]. Суммарная доза антрациклинов составила >400 мг/м², в схему ХТ была включена гормонотерапия: исходно — у 17,5%, через полгода — у 51,5% женщин. Перед назначением ХТ и после ее завершения больные были обследованы на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово.

Критерии включения: пациентки с ранее проведенной ХТ или пациентки, которым предстояла ХТ антрациклинами, подписанное информированное согласие.

Критерии не включения: отсутствие согласия больного на участие в исследовании, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, плохая визуализация при ультразвуковом исследовании сердца, онкологические заболевания в терминальной стадии, метастазы в центральную нервную систему.

Пациентки основной группы были приглашены на повторный визит для сбора информации и обследования через 6 мес. Три пациентки отказались от дальнейшего наблюдения, таким образом, через 6 мес. в составе основной группы обследованы 37 человек.

Контрольную группу составили 25 сотрудниц НИИ КПССЗ в возрасте 38–68 лет (средний возраст $47,0 \pm 8,0$ лет). Критериями отбора в контрольную группу были отсутствие заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, согласно записям амбулаторной карты, отсутствие симптомов заболеваний, изменений на электрокардиограмме.

Таким образом, для анализа сформированы три группы: группа 1 контрольная ($n=25$) женщины без РМЖ в анамнезе; группа 2 основная ($n=40$) женщины с РМЖ, обследованные при первичном контакте; основная группа 3 ($n=37$) женщины с РМЖ, обследованные в динамике через 6 мес. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание № 02 от 10.02.2020) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование всеми участницами было подписано информированное согласие.

У всех исследуемых перед началом исследования и на последующем визите проводился сбор жалоб и анамнеза, выполнялись рутинные клинико-лабораторные исследования.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате GE Vivid iq, секторным фазированным датчиком с частотой 1,5–4 МГц, используя В-, М- и доплеровские режимы (импульсно-волновой, непрерывно-волновой и цветовой), с применением стандартных доступов (левого парастернального, апикального и субкостального), в каждом из которых получали срезы по длинной и короткой осям. Фракция выброса ЛЖ измерялась в режиме 4 и 2 камер по методу Simpsons.

Анализ правых отделов сердца включал в себя размеры правого предсердия и ПЖ, толщину стенки ПЖ в диастолу, систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (ТК) от конца диастолы до конца систолы (TAPSE). Была проведена оценка диастолической функции ПЖ: скорости раннего (Et) и позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ (At) и их отношение (Et/At). Также определяли индекс Tei ПЖ (индекс общей производительности), $e't$ — скорость раннедиастолического движения кольца ТК и $a't$ — скорость позднедиастолического движения кольца ТК. Подтверждением наличия систолической дисфункции ПЖ считалось значение индекса Tei $>0,28$. Диастолической дисфункцией ПЖ считали состояние, при котором значение отношения Et/At было $<0,8$ или $>2,1$ и/или отношение Et/ $e't$ было >6 .

Для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS) использовалась технология Speckle Tracking Imaging (2D Strain) и опция “AFI”. Исследование проводилось из апикальной позиции на уровне двух камер (нижней и передней стенок ЛЖ), четырех камер (латеральной, септальной стенок ЛЖ) и по длинной оси ЛЖ (задней и переднесептальной стенок ЛЖ). В продольном направлении определялась по формуле: $(GLS2C+GLS4C++GLS5C)/3$.

Для определения типа личности D использовали опросник DS-14 (Шкала типа D) [19]. Анкета содержит 14 вопросов с вариантами ответов: неверно, скорее неверно, трудно сказать, пожалуй, верно, совершенно верно. Каждый ответ имеет свой балл. При наличии ≥ 10 баллов в шкалах NA (negative affectivity) и SI (social inhibition) устанавливается тип личности D.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Проверку распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены

Таблица 1

Исходные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Контрольная, n=25	Основная, n=40	p
Возраст, Ме (Q25; Q75), лет	47 (43,0; 51,0)	51,0 (46,0; 56,0)	0,141
Инвалидность, n (%)	0	19 (47,5)	<0,001
ОТ, Ме (Q25; Q75), см	80,0 (77,0; 93,0)	87,0 (77,0; 101,0)	0,103
ОБ, Ме (Q25; Q75), см	104,0 (96,0; 108,0)	108,0 (101,0; 118,0)	0,027
Рост, Ме (Q25; Q75), см	164,0 (164,0; 168,0)	163 (159,0; 166,0)	0,177
Вес, Ме (Q25; Q75), кг	68,0 (63,0; 80,0)	75,0 (63,0; 87,0)	0,239
ИМТ, Ме (Q25; Q75), кг/м ²	24,7 (22,6; 28,7)	27,8 (24,2; 32,9)	0,057
ППТ, Ме Ме (Q25; Q75), м ²	1,78 (1,69; 1,93)	1,84 (1,67; 1,98)	0,275
АГ, n (%)	9 (36,0)	21 (52,5)	0,194
СД, n (%)	0	2 (5,0)	0,256
Менопауза, n (%)	4 (16,0)	32 (80,0)	<0,001
Тип Д, n (%)	7 (28,0)	16 (40,0)	0,731
NA, Ме (Q25; Q75), баллы	9,0 (7,0; 12,0)	10,0 (6,0; 12,0)	0,947
SI, Ме (Q25; Q75), баллы	10,0 (6,0; 12,0)	9,0 (8,0; 12,0)	0,807

Примечание: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Показатели ФВ и глобальной продольной деформации в изучаемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p
ФВ, Ме (Q25; Q75), %	58,0 (56,0; 62,0)	56,0 (54,0; 59,5)	58,0 (54,0; 62,0)	0,171
GLPS RV, Ме (Q25; Q75)	22,8 (21,0; 24,9)	23,0 (20,2; 25,9)	21,2 (17,7; 22,8)	0,250
GLPS IVS, Ме (Q25; Q75)	16,7 (14,7; 19,0)	17,3 (14,6; 19,3)	16,0 (12,3; 19,0)	0,723
GLPS RVwt, Ме (Q25; Q75)	28,0 (24,3; 31,0)	27,45 (24,0; 31,3)	26,7 (19,7; 28,7)	0,296
GLPS LAX, Ме (Q25; Q75)	19,9 (17,0; 21,0)	19,25 (17,1; 21,5)	18,9 (16,6; 20,7)	0,662
GLPS A4C, Ме (Q25; Q75)	21,7 (19,8; 23,3)	20,65 (18,45; 22,5)	20,5 (18,5; 21,5)	0,215
GLPS A2C, Ме (Q25; Q75)	21,6 (19,2; 24,0)	21,05 (18,9; 22,3)	21,6 (19,2; 22,3)	0,691
GLPS Avq, Ме (Q25; Q75)	20,5 (19,0; 22,1)	19,8 (19,0; 21,95)	19,8 (18,4; 21,3)	0,333

Примечание: ФВ — фракция выброса, GLPS — глобальный пиковый систолический стрейн, RV — правый желудочек, IVC — нижняя полая вена, RVwt — толщина стенки ПЖ, LAX — длинная ось, A4C — апикальное 4-х-камерное сечение, A2C — апикальное 2-камерное сечение, GLPSAvq — усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении.

в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для сравнения групп применяли критерий Крускала-Уоллеса, Манна-Уитни и χ^2 . При малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ использовался для оценки взаимосвязи между показателями систолической (Tei индекс) и диастолической функции (Et/At) ПЖ с клинико-анамнестическими показателями. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно сформированные группы значительно различались по основным клинико-демографическим показателям (таблица 1). Не выявлено различий в количестве пациенток, имеющих в анамне-

зе артериальную гипертензию и сахарный диабет. Число женщин в менопаузе было значительно больше в группе с онкологическими заболеваниями молочных желез, что объясняется особенностями терапии данной патологии. Окружность бедер в контрольной группе была несколько меньше, однако это не оказало значимого влияния на средние значения индекса массы тела и площади поверхности тела, которые были сопоставимы в исследуемых группах. Тип личности Д был выявлен у 35,4% от общего числа включенных в исследование. Значения средних баллов по шкалам NA и SI в группах существенно не различались ($p > 0,05$).

Средние значения фракции выброса во всех группах были в пределах нормативных значений, однако наибольшей она была в контрольной группе. Изменений в динамике данного показателя не

Таблица 3

Линейные показатели ПЖ в группах сравнения

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p для тренда p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
ПЖ выводной отдел, Ме (Q25; Q75), мм	2,6 (2,5; 2,9)	2,2 (2,0; 2,3)	2,4 (2,2; 2,8)	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,06 p ₂₋₃ =0,005
ПЖ базально-поперечный, Ме (Q25; Q75), мм	3,4 (3,2; 3,8)	3,5 (3,3; 3,8)	3,4 (3,2; 3,6)	0,435
ПЖ срединно-поперечный, Ме (Q25; Q75), мм	2,1 (2,0; 2,4)	2,6 (2,3; 3,0)	2,6 (2,2; 2,85)	<0,001 p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,514
ПЖ продольный, Ме (Q25; Q75), мм	6,6 (6,2; 7,0)	6,3 (5,8; 7,0)	6,7 (6,2; 6,95)	0,403
ФИППЖ, Ме (Q25; Q75), %	53,0 (51,0; 55,0)	51,0 (50,0; 56,0)	50,0 (48,0; 53,0)	0,151
ПсПЖ, Ме (Q25; Q75), мм	0,5 (0,4; 0,5)	0,5 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,6)	<0,001 p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,08 p ₂₋₃ =0,07

Примечание: ФИППЖ — фракционное изменение площади ПЖ, ПсПЖ — передняя стенка ПЖ, p — для тренда; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ — при парном сравнении групп.

Таблица 4

Показатели систолической и диастолической функции ПЖ в сравниваемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная через 6 мес. (n=37)	p
ТК регург., (n,%) степень	15 (60,0)	34 (85,0)	31 (85,7)	0,037 P ₁₋₂ =0,023 P ₁₋₃ =0,05 P ₂₋₃ =0,94
ТК градиент, Ме (Q25; Q75), мм рт.ст.	11,0 (9,0; 20,0)	18,5 (15,5; 21,0)	16,0 (14,0; 19,0)	0,107
Et, Ме (Q25; Q75), (см/сек)	53,0 (46,0; 62,0)	50,0 (41,0; 53,0)	45,0 (41,0; 51,0)	0,017 P ₁₋₂ =0,09 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,263
At, Ме (Q25; Q75), см/сек	36,0 (31,0; 40,0)	35,0 (31,0; 43,0)	38,0 (32,0; 46,0)	0,421
Et/At, Ме (Q25; Q75)	1,4 (1,28; 1,6)	1,34 (1,23; 1,58)	1,12 (0,81; 1,35)	0,002 P ₁₋₂ =0,222 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,012
s't, Ме (Q25; Q75), см/сек	13,0 (12,0; 15,0)	12,0 (11,0; 14,0)	14,0 (12,0; 16,5)	0,078
e't, Ме (Q25; Q75), см/сек	12,0 (10,0; 14,0)	12,0 (10,0; 13,0)	10,5 (9,5; 14,0)	0,791
a't, Ме (Q25; Q75), см/сек	13,0 (11,0; 15,0)	13,0 (9,0; 15,0)	16,0 (11,0; 17,0)	0,085
Индекс Tei ПЖ, Ме (Q25; Q75)	0,24 (0,2; 0,31)	0,35 (0,26; 0,39)	0,35 (0,24; 0,43)	0,0063 P ₁₋₂ =0,003 P ₁₋₃ =0,013 P ₂₋₃ =0,589
TAPSE, Ме (Q25; Q75), мм	2,5 (2,2; 2,8)	2,3 (2,2; 2,50)	2,3 (2,0; 2,4)	0,091
КЛАрег, Ме (Q25; Q75), степень	1,0 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,078 P ₁₋₂ =0,071 P ₁₋₃ =0,732 P ₂₋₃ =0,187
КЛА ФК, Ме (Q25; Q75)	2,3 (2,1; 2,5)	2,4 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,5)	0,493
ДЛАСред, Ме (Q25; Q75), мм рт.ст.	15,0 (11,0; 18,0)	15,0 (12,0; 16,5)	13,0 (12,0; 15,0)	0,786

Примечание: s't — скорость систолического движения кольца ТК, e't — скорость раннего движения кольца ТК, a't — скорость позднего движения кольца ТК, индекс Tei ПЖ — индекс общей производительности ПЖ, КЛА — клапан легочной артерии, ФК — фиброзное кольцо, ДЛА — давление легочной артерии.

Таблица 5

Множественная линейная регрессия для оценки взаимосвязи между индексом Tei и отношением Et/At с клинико-анамнестическими характеристиками пациентов

Модель Зависимая переменная: индекс Tei		Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	p
		β -коэффициент	SEM	β -коэффициент		
1	(Константа)	0,394	0,025		16,093	0,000
	Лучевая терапия	-0,136	0,035	-0,699	-3,911	0,001
2	(Константа)	0,569	0,076		7,476	0,000
	Лучевая терапия	-0,137	0,030	-0,705	-4,491	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-0,376	-2,394	0,030
3	(Константа)	0,637	0,074		8,626	0,000
	Лучевая терапия	-0,145	0,027	-0,746	-5,315	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-0,380	-2,728	0,016
	NA (баллы)	-0,006	0,003	-0,317	-2,259	0,040
Модель Зависимая переменная: Et/At		Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	p
		β -коэффициент	SEM	β -коэффициент		
1	(Константа)	1,486	0,097		15,300	0,000
	Лучевая терапия	-0,396	0,134	-0,608	-2,968	0,010
2	(Константа)	2,104	0,301		6,992	0,000
	Лучевая терапия	-0,287	0,130	-0,440	-2,200	0,045
	ЧСС	-0,009	0,004	-0,429	-2,146	0,050

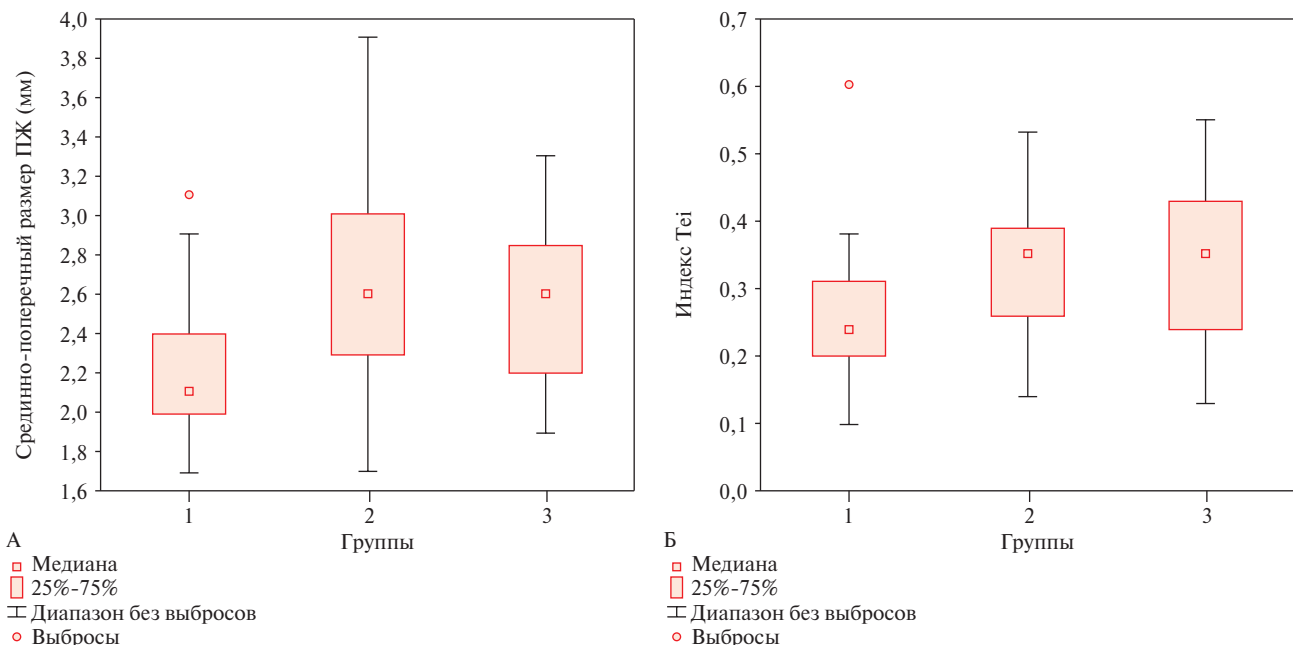


Рис. 1 Показатели систолической функции ПЖ в сравниваемых группах: А — значения срединно-поперечного размера ПЖ, Б — значения значения индекса Tei .

отмечено в группе с онкологическими заболеваниями. Группы были сопоставимы между собой по показателям, характеризующим продольную и глобальную деформацию, значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 2).

При сравнении линейных показателей, характеризующих размеры ПЖ, выявлено, что в основной группе срединный поперечный размер ПЖ был значимо больше по сравнению с группой контроля (рисунок 1 А) ($p < 0,001$ при сравнении

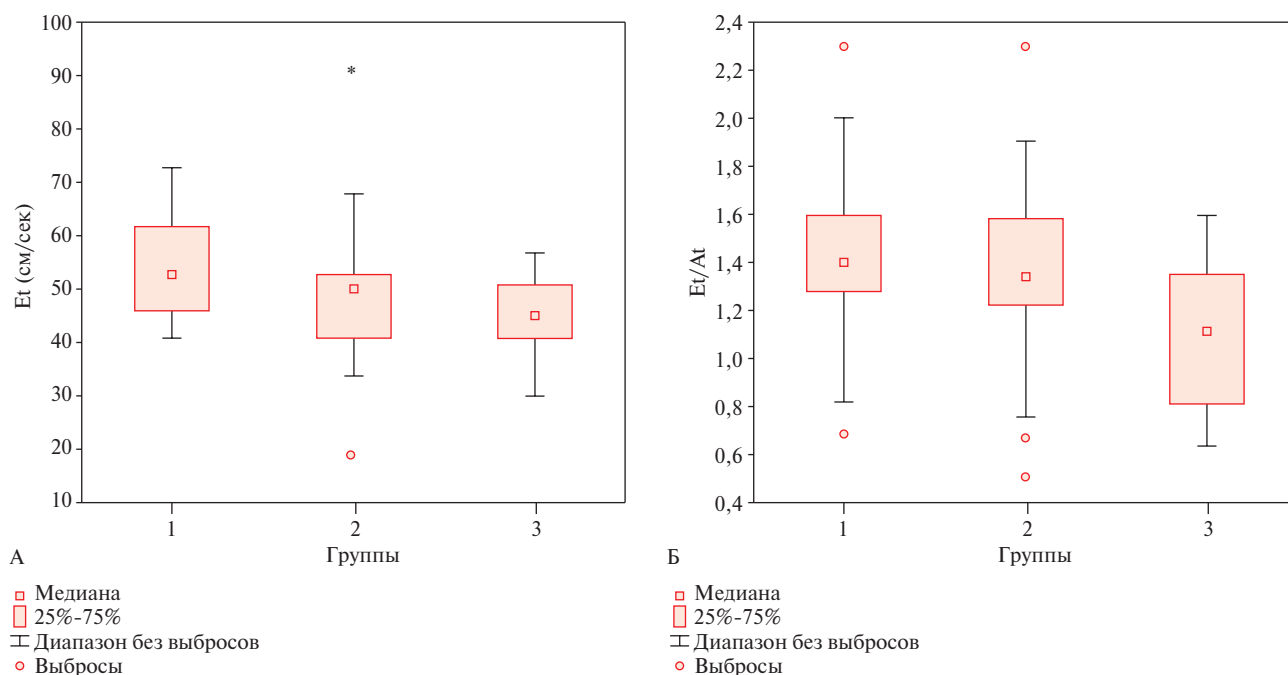


Рис. 2 Показатели диастолической функции ПЖ в сравниваемых группах: А — значения раннедиастолической скорости наполнения ПЖ (Et), Б — значения отношения Et/At.

со 2 и 3 группами). Систолеская функция ПЖ была сопоставима в исследуемых группах как при сравнении с группой контроля, так и в динамике (таблица 3). Выявлена бо́льшая толщина передней стенки ПЖ у женщин с РМЖ по сравнению с группой контроля. Также отмечена тенденция к увеличению толщины передней стенки ПЖ в динамике в течение 6 мес. наблюдения ($p < 0,001$ при сравнении 3 группы с 1 и 2 группами). Значимой динамики со стороны линейных показателей ПЖ в группе с РМЖ за время наблюдения выявлено не было.

Количество пациенток с наличием регургитации на ТК преобладало в основной группе в сравнении с контрольной (85,0 vs 60,0%) ($p = 0,023$ и $p = 0,05$ при сравнении 1 группы со 2 и 3, соответственно). При этом выраженность регургитации не превышала 1-ю ст. При оценке транстрикуспидальных потоков выявлены различия в скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока (Et) в группе женщин с РМЖ по сравнению с группой контроля. В динамике у женщин с РМЖ отмечается снижение Et. Несмотря на то, что степень снижения Et в течение 6 мес. не была существенной, уровень Et в динамике в основной группе (группа 3) был значимо ниже, чем в контроле (рисунок 2 А) ($p = 0,003$). Отмечено увеличение скорости позднего диастолического транстрикуспидального потока в динамике у пациенток основной группы, однако различия не достигли статистической значимости. Соотношение раннего и позднего диастолического тран-

стрикуспидального потока значимо снизилось за время наблюдения в основной группе (рисунок 2 Б) ($p = 0,012$ при сравнении со 2 группой; $p = 0,001$ при сравнении с 1 группой). Показатели тканевой доплерографии имели динамику, подобную изменениям показателей при импульсно-волновой доплерографии. Отмечены бо́льшие значения индекса Tei в группе после ХТ, как при первом обследовании ($p = 0,003$), так и в динамике через 6 мес. ($p = 0,13$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 1 Б). Индекс Tei $> 0,28$ в основной группе выявлен у 60,8 vs 32,0% в группе контроля. Отмечены тенденции к снижению амплитуды TAPSE у женщин с РМЖ. Уровень и динамика изменения давления в легочной артерии были сопоставимы в изучаемых группах (таблица 4).

Для уточнения взаимосвязи клинических и психосоциальных факторов с показателями систолической и диастолической функции ПЖ в модель множественной логистической регрессии включили следующие показатели: возраст, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС), баллы по шкалам NA и SI, проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов. Для индекса Tei в модель вошли проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале NA (таблица 5): $F(3,17) = 12,548$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,729$. Для отношения Et/At значимыми факторами были дополнительное проведение лучевой терапии и ЧСС (таблица 5): $F(2,16) = 12,548$, $p = 0,005$, $R^2 = 0,526$.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что на фоне терапии антрациклином у больных РМЖ по сравнению с контрольной группой выявлены признаки поражения правых отделов сердца: увеличение размеров ПЖ, снижение показателя Et, отношения Et/At, увеличение индекса Tei ПЖ. В то же время не отмечено существенного снижения фракции выброса и продольной деформации ЛЖ — общепринятых критериев развития кардиотоксичности противоопухолевого лечения.

В предыдущих исследованиях было отмечено увеличение объемов ПЖ на фоне противоопухолевой терапии [5, 6, 20, 21]. В исследовании Zhao R, et al. [6] у больных с диффузной большой В-клеточной лимфомой на фоне 4 курсов терапии на основе антрациклина отмечено при 3D-ЭхоКГ-увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ПЖ. По окончании 6 курсов терапии кардиотоксичность развилась у 36% больных, при этом динамика конечно-систолического объема ПЖ оказались одним из факторов независимо ассоциированным с ее развитием [6]. Отсутствие сопоставления с данными магнитно-резонансной томографии сердца было признано одним из ограничений данной работы, которое было преодолено в последующем de Souza TF, et al. [21]. В этом исследовании отмечено снижение фракции выброса ПЖ через 9 мес. приема антрациклинов ($p < 0,001$). Исходный индекс конечно-систолического объема ПЖ, превышающий его медианное значение, предсказывал повышенный риск развития кардиотоксичности после приема антрациклинов. Похожие результаты отмечены и в работе Planek MIC, et al. [5], у больных через полгода лечения доксорубицином выявлено снижение фракционного изменения площади ПЖ.

Кроме объемных показателей были изучены и другие параметры ПЖ. На фоне противоопухолевой терапии ухудшались показатели деформации ПЖ — продольная деформация свободной стенки ПЖ [4-6] и GLS [5]. По данным магнитно-резонансной томографии на фоне развития кардиотоксичности отмечались признаки атрофии ПЖ (снижение индекса массы и массы кардиомиоцитов ПЖ) и диффузного интерстициального фиброза [21].

Следует отметить, что показатели диастолической функции ПЖ меньше исследованы, хотя ранее было показано, что диастолическая дисфункция ПЖ развивается раньше систолической при воздействии неблагоприятных патофизиологических факторов [22-24]. Например, у больных с хроническим коронарным синдромом диастолическая дисфункция ПЖ выявлялась в несколько раз чаще по сравнению с систолической дисфункцией [24] и была независимым прогностическим фактором развития послеоперационной сердечной недо-

статочности после операции коронарного шунтирования [9]. В настоящем исследовании показатели диастолической функции ПЖ также оказались в наибольшей степени подвержены влиянию терапии антрациклином по сравнению с другими параметрами функции ПЖ. Несколько удивителен тот факт, что, несмотря на существование большого числа современных методов оценки систолической и диастолической функции (показатели деформации миокарда ПЖ, изучение движения его стенок в режиме тканевого Допплера) наиболее информативным оказался традиционный показатель — отношение скоростей Et/At на ТК. Похожая закономерность наблюдалась и в одном из предыдущих исследований [9]. Пока трудно объяснить эти факты, можно лишь отметить, что и в реальной клинической практике традиционные методы оценки функции ПЖ существенно преобладают над использованием новейших разработок (3D-ЭхоКГ, оценка деформации миокарда) [25]. По-видимому, прицельное исследование диастолической функции ПЖ заслуживает внимания при проведении дальнейших исследований по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов.

Ранее было показано, что у больных с запущенными стадиями немелкоклеточного рака легких наличие депрессии было связано с ухудшением КЖ, а личностные черты — с наличием тревожности [26]. В то же время у онкологических больных отмечается высокая распространенность типа личности Д и его ассоциация с низким КЖ [17, 18]. Ранее была показана большая выраженность симптомов во время ХТ при типе личности Д [17], а в настоящем исследовании впервые выявлена ассоциация одного из его компонентов (NA) с развитием систолической дисфункции ПЖ, что указывает на целесообразность дальнейших исследований в данной области.

В литературе нет однозначного ответа на вопрос — насколько одновременно изменяется функция левых и правых отделов сердца на фоне приема ХТ. В ряде исследований отмечается появление дисфункции ПЖ при еще сохраненной функции ЛЖ [5, 6], в других работах отмечено одновременное снижение функции обоих желудочков или более заметное снижение функции ЛЖ [4, 21]. Кроме того, было показано, что ухудшение функции ЛЖ и ПЖ слабо коррелирует между собой [15]. Причина таких разночтений пока остается неясной, тем не менее результаты настоящего исследования скорее подтверждают первую точку зрения.

Ограничения исследования. Некоторые дополнительные ограничения этого исследования требуют комментариев. Во-первых, исследование проводилось в одном центре и для подтверждения полученных результатов необходимо его воспроизведение в других центрах или в многоцентровом

исследовании. Во-вторых, в настоящем исследовании не было случаев клинически выраженной кардиотоксичности, поэтому для определения клинической значимости наших результатов потребуются более длительные периоды наблюдения при включении большего числа пациентов. В-третьих, ограничение дизайна исследования (включение пациентов ретроспективно, уже на фоне проводимой терапии) потребует проведения в будущем проспективных исследований с оценкой изученных показателей до начала ХТ и после завершения ее курса.

Заключение

На фоне проведения ХТ антрациклином у женщин с РМЖ отмечено ухудшение систолической

(увеличение индекса Te_i , увеличение объемов ПЖ) и диастолической (снижение показателей Et и Et/At) функции ПЖ. Данные изменения не сопровождались снижением фракции выброса и глобальной продольной деформации ЛЖ. С индексом Te_i были ассоциированы проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и количество баллов по шкале NA, с отношением Et/At — проведение лучевой терапии и ЧСС. Клиническое и прогностическое значение данных субклинических изменений функции ПЖ требует дальнейших исследований.

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

Литература/References

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Biersmith MA, Tong MS, Guha A, et al. Multimodality Cardiac Imaging in the Era of Emerging Cancer Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013755. doi:10.1161/JAHA.119.013755.
3. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circulation Research*. 2016;118:1008-20. doi:10.1161/circresaha.115.303633.
4. Cherata DA, Donoiu I, Diaconu R, et al. Longitudinal strain analysis allows the identification of subclinical deterioration of right ventricular function in patients with cancer therapy-related left ventricular dysfunction. *Discoveries (Craiova)*. 2019;7(2):e94. doi:10.15190/d.2019.7.
5. Planek MIC, Manshad A, Hein K, et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *Cardiooncology*. 2020;6:10. doi:10.1186/s40959-020-00066-8.
6. Zhao R, Shu F, Zhang C, et al. Early detection and prediction of Anthracycline-induced right ventricular Cardiotoxicity by 3-dimensional echocardiography. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):13-22. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.007.
7. Tadic M, Cuspidi C, Bombelli M, et al. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):400-7. doi:10.1111/jch.13186.
8. Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1407-15. doi:10.1016/j.echo.2019.06.009.
9. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TJ. Preexisting Right Ventricular Diastolic Dysfunction and Postoperative Cardiac Complications in Patients Undergoing Nonemergency Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(3):799-806. doi:10.1053/j.jvca.2020.09.100.
10. Tello K, Seeger W, Naeije R, et al. Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *Br J Pharmacol*. 2021;178:90-107. doi:10.1111/bph.14866.
11. Amsellem M, Mercier O, Kobayashi Y, et al. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2018;6(11):891-903. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.022.
12. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? *Clin Cardiol*. 2017;40(7):437-43. doi:10.1002/clc.22672.
13. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3(143):145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
14. Ansheles AA, Sergienko IV, Prus YuA, et al. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2537. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Прус Ю.А. и др. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2537. doi:10.15829/1728-8800-2021-2537.
15. Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The Influence of Personality Type D on Cardiovascular Prognosis in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting: Data from a 5-Year-Follow-up Study. *Int J Behav Med*. 2022;29(1):46-56. doi:10.1007/s12529-021-09992-y.
16. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Self-care and health-related quality of life in chronic heart failure: A longitudinal analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(7):605-13. doi:10.1177/1474515117702021.
17. Kim SR, Nho JH, Nam JH. Relationships among Type-D personality, symptoms and quality of life in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018;39(4):289-96. doi:10.1080/0167482X.2017.1372416.
18. Kim SR, Nho JH, Kim HY, et al. Type-D personality and quality of life in patients with primary brain tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2021;30(2):e13371. doi:10.1111/ecc.13371.
19. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67(1):89-97. doi:10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
20. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, et al. Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer patients treated with trastuzumab: a prospective observational study.

- J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19(1):44. doi:10.1186/s12968-017-0356-4.
21. de Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of right ventricular remodeling after anthracycline therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):17132. doi:10.1038/s41598-021-96630-y.
22. Miao Y, Zhang W, Zhong Y, et al. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turk J Med Sci.* 2014;44:448-53. doi:10.3906/SAG-1212-12.
23. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2015;5:370-5. doi:10.1086/681268.
24. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TY. Impaired right ventricular filling in patients with a chronic coronary syndrome. *Med Ultrason.* 2021;23(3). doi:10.11152/mu-2747.
25. Schneider M, Aschauer S, Mascherbauer J, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function: current clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):49-56. doi:10.1007/s10554-018-1428-8.
26. de Mol M, Visser S, Aerts J, et al. The association of depressive symptoms, personality traits, and sociodemographic factors with health-related quality of life and quality of life in patients with advanced-stage lung cancer: an observational multi-center cohort study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):431. doi:10.1186/s12885-020-06823-3.

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования

Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ-3: Драпкина О.М.¹, Шальнова С.А.¹, Имаева А.Э.¹, Баланова Ю.А.¹, Максимов С.А.¹, Муромцева Г.А.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Карамнова Н.С.¹, Евстифеева С.Е.¹, Капустина А.В.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}, Литинская О.А.¹, Покровская М.С.¹, Ефимова И.А.¹, Борисова А.Л.¹, Долудин Ю.В.¹, Концевая А.В.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова". Москва, Россия

Ранее проведенные исследования показали значительные различия в состоянии здоровья населения в зависимости от места проживания. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, улучшения эпидемиологической ситуации в отношении хронических неинфекционных заболеваний не наблюдается, в т.ч. в связи с неблагоприятными условиями проживания. Настоящее исследование является продолжением ранее проведенных исследований ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ-2.

Цель. Оценка распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, различных факторов риска (ФР) данных заболеваний и их ассоциации в регионах РФ с разными экономическими и климатогеографическими характеристиками для определения профиля риска региона и формирования подходов к адресным профилактическим программам, специфичным для регионов.

Материал и методы. В исследование отобраны 30 регионов, представляющих каждый федеральный округ РФ. Обследование участников проводится в три этапа — опрос с помощью специально разработанного вопросника, сформированного по модульному принципу, инструментальных измерений, в т.ч. антропометрия, кистевая динамометрия и измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также взятие крови с последующим биобанкированием и проведением лабораторных измерений.

Заключение. Полученные результаты позволят углубить знания о профиле ФР, специфичном для отдельно взятого региона, оценить эффективность профилактических программ, действующих в стране, и спланировать новые с учетом региональных и социаль-

но-демографических особенностей и станут основой для лучшего понимания социально-экономического бремени хронических неинфекционных заболеваний и экономического ущерба, наносимого ФР.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, взрослое население, регионы РФ, эпидемиологическое исследование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/03-2022

Рецензия получена 11/04-2022

Принята к публикации 13/04-2022



Для цитирования: Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ-3: Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246. EDN EZUGUW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: imayeva@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 881-84-40

[Драпкина О.М. — д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), ORCID: 0000-0003-2087-6483, Имаева А.Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю.А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Максимов С.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Куценко В.А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Карамнова Н.С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Литинская О.А. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Покровская М.С. — руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ефимова И.А. — ведущий эксперт лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Борисова А.Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Долудин Ю.В. — руководитель лаборатории развития биомедицинских технологий, ORCID: 0000-0002-0554-9911, Концевая А.В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536].

Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design

Research Committee of the ESSE-RF-3 study: Drapkina O. M.¹, Shalnova S. A.¹, Imaeva A. E.¹, Balanova Yu. A.¹, Maksimov S. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Karamnova N. S.¹, Evstifeeva S. E.¹, Kapustina A. V.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Litinskaya O. A.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Efimova I. A.¹, Borisova A. L.¹, Doludin Yu. V.¹, Kontsevaya A. V.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Previous studies have shown significant differences in the health status of the population depending on the place of residence. Despite the ongoing preventive measures, there is no improvement in the epidemiological situation in relation to noncommunicable diseases, including due to unfavorable living conditions. This study is a continuation of the following earlier studies: Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) and ESSE-RF-2.

Aim. To assess the prevalence of cardiovascular diseases, various risk factors (RFs) of these diseases and their association in Russian regions with different economic, climate and geographic characteristics to determine the risk profile of the region and develop approaches to targeted prevention programs specific to the regions.

Material and methods. The study selected 30 regions representing each federal district of the Russian Federation. The survey of participants is carried out in three stages as follows: survey using an original modular questionnaire; measurements, including anthropometry, hand grip strength test, blood pressure and heart rate assessment; blood sampling, followed by biobanking and laboratory tests.

Conclusion. The results obtained will allow deepening knowledge about the RF profile specific to a particular region, evaluating the effectiveness of preventive programs, and planning new ones taking into account regional and socio-demographic characteristics. This will become the basis for a better understanding of the socio-economic burden of noncommunicable diseases and the economic damage of RFs.

Keywords: ESSE-RF, risk factors, noncommunicable diseases, adult population, Russian regions, epidemiological study.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Imaeva A. E.* ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Doludin Yu. V. ORCID: 0000-0002-0554-9911, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Corresponding author: imayeva@yandex.ru

Received: 14/03-2022

Revision Received: 11/04-2022

Accepted: 13/04-2022

For citation: Research Committee of the ESSE-RF-3 study: Drapkina O. M., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Maksimov S. A., Muromtseva G. A., Kutsenko V. A., Karamnova N. S., Evstifeeva S. E., Kapustina A. V., Yarovaya E. B., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Borisova A. L., Doludin Yu. V., Kontsevaya A. V. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3246. EDN EZUGUW

АД — артериальное давление, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕФБД — единая федеральная база данных, ИРК — Информационно-регистрационная карта, ИС — информированное согласие, НМИЦ ТПМ — ФГБУ "Национальный Медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации", COVID-19 — CoRoNaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года), EQ-5D — European Quality of Life Scale — EuroQol-5D (вопросник по самооценке здоровья и оценке качества жизни), HADS — Hospital Anxiety (A) and Depression Scale (D) (госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Эпидемиологические исследования позволяют дать оценку профиля факторов риска (ФР) у населения, проживающего в регионах РФ, и являются первичной точкой отсчета работы по эпидемиологическому контролю хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).
- Информация по ФР ХНИЗ может помочь в планировании профилактических программ и вмешательств.

Что добавляют результаты исследования?

- Протокол исследования представляет собой детальное описание этапов организации и проведения эпидемиологического исследования, а также дает исчерпывающую информацию о перечне изучаемых ФР и ХНИЗ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Epidemiological studies make it possible to assess the profile of risk factors (RFs) in the population living in different Russian regions, and are the primary starting point for the epidemiological control of noncommunicable diseases (NCDs).
- Data on risk factors for NCDs can help planning prevention programs and interventions.

What might this study add?

- The study protocol is a comprehensive overview of the stages of organizing and conducting an epidemiological study and provides a comprehensive list of the RFs and NCDs to be studied.

Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов [1]. Благодаря прогрессу в медицине, изобретению новых диагностических приборов, открытию и внедрению в практику новых классов лекарственных препаратов, а также проводимым лечебно-профилактическим мероприятиям последние десятилетия XX века и начало XXI ознаменовались увеличением продолжительности жизни населения во всех экономически развитых и развивающихся странах. Как известно, физическое благополучие человека и общества в целом зависит от многих факторов [2]. В настоящее время важно не просто увеличение количества прожитых лет, а увеличение продолжительности здоровых лет жизни, которая напрямую зависит от состояния здоровья, его детерминант и поведения человека.

В РФ ожидаемая продолжительность жизни несколько ниже, чем в европейских странах. Это напрямую связано с тем, что показатели смертности от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в частности, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди мужчин и женщин трудоспособного возраста РФ одни из самых высоких в Европе [3].

Заболеваемость и смертность от ХНИЗ зависит от многих факторов, в т.ч. социально-экономических условий, географического расположения региона и места проживания, а также от индивидуального профиля факторов риска (ФР). Данные последних исследований не позволяют надеяться на улучшение эпидемиологической ситуации, поскольку динамика распространенности основных факторов, определяющих сердечно-сосудистое здоровье, имеет разнонаправленный характер [4].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, динамическое наблюдение (мониторинг) за ССЗ и их ФР является обязательным инструментом оценки ситуации в популяции и моделирования вариантов ее развития [5]. Результаты эпидемиологического исследования могут служить отправной точкой мониторинга, поскольку содержат исходную базовую информацию для разработки профилактических стратегий по снижению смертности населения.

Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) инициировано Министерством здравоохранения РФ. В 2012-2014гг в ЭССЕ-РФ-1 приняли участие 13 регионов РФ, использовавшие единый протокол проведения исследования и идентичный набор инструментария. Все исследователи были обучены специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ)

навыкам выполнения эпидемиологического исследования и особенностям процессинга крови. Биохимические показатели анализировались централизованно [6]. В 2017г по протоколу, модифицированному с учетом недостатков предыдущего, в 4 регионах РФ выполнен второй эпидемиологический срез — ЭССЕ-РФ-2. Обследованные в ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 включены в проспективное наблюдение, позволяющее на беспрецедентном для РФ объеме когорты изучать вклад ФР в выживаемость и смертность в стране [7, 8].

Благодаря исследованию ЭССЕ-РФ получен огромный массив ценных данных. Это послужило основой для большого количества публикаций [4], в т.ч. от исследователей в регионах РФ [9, 10], а также ряда зарубежных публикаций [11, 12]. Данные об эпидемиологических характеристиках артериальной гипертензии в РФ вошли в анализ, выполненный NCD Risk Factor Collaboration [13].

Запланированное исследование ЭССЕ-РФ-3 — значимый этап развития системы эпидемиологического мониторинга в масштабе страны. Данные, полученные при включении в исследование новых регионов-участников, позволят углубить знания о профиле ФР с учетом разницы в социально-демографических, климатогеографических и экономических характеристиках субъектов РФ.

Цель исследования — изучить распространенность ССЗ, биологических и поведенческих ФР ССЗ и их ассоциации в регионах РФ с различными экономическими и климатогеографическими характеристиками для определения профиля риска региона и формирования подходов к адресным профилактическим программам, специфичным для регионов.

Для достижения поставленной цели должны быть решены следующие задачи:

- осуществление методического сопровождения исследования в каждом из регионов, участвующем в проекте: обучение персонала, формирование случайной репрезентативной выборки из населения регионов, методический контроль проведения исследования;
- обследование населения, проживающего в изучаемом регионе и включенного в выборку;
- проведение описательного статистического анализа распространенности ССЗ, других ХНИЗ, ФР и детерминант здоровья в изучаемых регионах;
- изучение ассоциаций ФР, ССЗ и других ХНИЗ с демографическими и экономическими характеристиками населения;
- формирование профиля ФР в регионах, включенных в исследование.

Материал и методы

Для проведения исследования выполнен анализ климатогеографических, экономических и демографиче-



Рис. 1 Схема проведения исследования.

ских характеристик 86 регионов РФ с учетом субъектов, ранее включенных в исследования ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2. В настоящее исследование отобраны 30 регионов, представляющие каждый федеральный округ страны.

Методическое сопровождение исследования осуществляется сотрудниками отдела эпидемиологии ХНИЗ и сотрудниками Биобанка НМИЦ ТПМ.

Схема исследования

Исследование в каждом отобранном регионе осуществляется в несколько этапов (рисунок 1).

На подготовительном этапе в каждом регионе команда исследователей получает оборудование и знакомится с документацией, касающейся исследования, выбирает учреждение, на базе которого будет проводиться обследование, предоставляет в НМИЦ ТПМ сведения, необходимые для формирования выборки, проходит обучение по проведению исследования.

Этические вопросы и защита персональной информации

Исследование ЭССЕ-РФ-3 выполняется в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом

Российской Федерации “Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)” ГОСТ Р 52379-2005. Исследование получило одобрение этического комитета НМИЦ ТПМ, а при добровольном расширении регионом-участником Протокола обследования — местного этического комитета. В целях исполнения указанных выше законов и статьи 93 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.11 “Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации” каждый обследуемый подписывает информированное согласие (ИС) на участие в исследовании. Разработан порядок отзыва ИС участника с удалением внесенной информации из базы данных и утилизацией биообразцов.

Формирование выборки

Для получения данных о распространенности изучаемого показателя, в т.ч. ФР заболевания, среди всего населения проводится обследование стратифицированной многоступенчатой случайной выборки, сформированной из жителей городской и сельской местности в соотношении 3:1. Детальное описание формирования выборки было дано ранее в описании исследования ЭССЕ-РФ-1 и при описании проведения эпидемиологического мони-

торинга ФР ХНИЗ в практическом здравоохранении на региональном уровне [6, 14].

В структуре формирования выборки первичными выборными единицами являются поликлиники и иные лечебно-профилактические учреждения муниципального подчинения (ведомственное подчинение исключается), имеющие территориально-участковый принцип организации и расположенные на территории проведения исследования, вторичными — врачебные участки, третичными — домохозяйства, причем в отличие от предшествующих срезов ЭССЕ-РФ, обследованию подлежат все члены домохозяйств 35–74 лет.

Для формирования выборки в исследовании ЭССЕ-РФ-3, регионы-участники разделены на 3 категории в зависимости от численности проживающего населения:

1) регион с численностью населения до 1,4 млн человек, в котором, исходя из отклика 80%, обследованию подлежит 1800 человек из 2250 попавших в выборку (1000 домохозяйств);

2) регион с численностью населения 1,4–3 млн человек, в котором, исходя из отклика 80%, обследованию подлежит 2000 человек из 2500 попавших в выборку (1250 домохозяйств);

3) регион с численностью населения >3 млн человек, в котором, исходя из отклика 80%, обследованию подлежит 2500 человек из 3125 попавших в выборку (1500 домохозяйств).

При работе с населением могут возникнуть случаи отказа от обследования лиц, включенных в выборку. В случае необходимости, к которой можно отнести ограничения, введенные в РФ в связи с пандемией COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), выборка может быть уменьшена. В этом случае выборка представительна для населения региона и по полученным эпидемиологическим показателям при анализе ее материалов можно судить о состоянии здоровья населения всего субъекта РФ.

Приглашению на обследование подлежат все лица, проживающие в отобранных домохозяйствах, соответствующего возраста. Состав выборки формируется половозрастными стратами, определяющими одинаковое количество мужчин и женщин в каждой десятилетней возрастной группе подлежащих приглашению и обследованию. При наборе установленного протоколом количества обследованных в половозрастную страту, набор в нее приостанавливается.

Документация. Специально для исследования разработаны:

— информационный лист-приглашение, который получают все домохозяйства, отобранные в выборку;

— информационно-регистрационная карта (ИРК) состава домохозяйства, заполняемая на все домохозяйства из списка выборки;

— ИС на участие в исследовании, которое подписывается членом домохозяйства, включенного в выборку, согласившимся участвовать в обследовании;

— ИРК для участника исследования заполняется исследователем на каждого члена семьи 35–74 лет, проживающего по отобранному в выборку адресу, подписавшего ИС;

— демонстрационные карточки для исследования, используемые при опросе участников, как приложение к ИРК участника;

— инструкция по заполнению ИРК состава домохозяйства и участника выборки, включая физические измерения;

— инструкция по взятию и процессингу крови в регионах, транспортировке замороженных образцов цельной крови, сыворотки и плазмы в биобанк НМИЦ ТПМ, детальное описание которой было дано ранее [15];

— пакет учебных материалов, включающих набор обучающих презентаций и видеофильмов.

Процедура обследования включает несколько этапов:

1) подписание ИС. Если остальные этапы можно осуществлять в произвольном порядке, то подписание ИС должно предварять и, тем самым, разрешать прохождение всех дальнейших этапов исследования;

2) опрос;

3) физические измерения;

4) взятие венозной крови.

Стандартный опрос

Опрос проводится с помощью специально разработанного вопросника, сформированного по модульному принципу на основании валидированных методик, использованных ранее в эпидемиологических исследованиях. Многие из вопросов были использованы при разработке в вопросниках для исследования ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2 [6].

В ЭССЕ-РФ-3 предусмотрен опрос по следующим модулям:

Модуль 1. Социально-демографическая информация о респонденте: пол, возраст, национальность, семейное положение, количество детей, образование, профессия, трудовая занятость респондента и наличие у него инвалидности. Кроме того, фиксируется информация о получаемой медицинской помощи и удовлетворенности ею, профессиональных вредностях, доходе домохозяйства, отношении к ФР.

Модуль 2. Пищевые привычки. Для оценки характера питания и отдельных привычек пищевого поведения использовался частотный вопросник потребления основных групп продуктов и напитков с количественной оценкой по отдельным позициям. Оценка количества потребленной пищи проводилась с использованием альбома фотографий продуктов и блюд [16].

Модуль 3. Физическая активность (ФА). Использован разработанный ВОЗ и переведенный на русский язык вопросник “Глобальный вопросник по ФА” (GPAQ — Global Physical Activity Questionnaire), который позволяет оценить уровень ФА во время работы, при перемещении с места на место и во время активного досуга, выделить лиц с низкой ФА, а также оценить малоподвижный образ жизни¹.

Модуль 4. Курение. Использован вопросник STEPS (STEPwise approach to surveillance)², адаптированный специалистами НМИЦ ТПМ для российских исследований с добавлением вопросов об электронных системах доставки никотина [14]. Исследователь получает информацию о текущем статусе курения, частоте и количестве выкуриваемых сигарет/иных табачных изделий, попытках бросить курить, возрасте начала и прекращения курения.

Модуль 5. Употребление алкоголя. Используются вопросник исследования “Стресс, старение и здоровье в России” — SAHR (The survey on Stress, Aging and Health in Russia), позволяющий оценить потребление этанола [17, 18], и вопросник оценки потребления алкоголя AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test), разработанные в рамках проекта ВОЗ “Выявление и ведение алкогольных проблем в общей медицинской практике”³.

Модуль 6. Заболевания. Данный модуль позволяет опросным методом оценить перечень имеющихся заболеваний и принимаемые лекарственные препараты. Положительный ответ на вопрос “Говорил ли Вам врач о том, что у Вас имеется/имелось следующее заболевание” свидетельствует о наличии заболевания на момент осмотра или в анамнезе. При этом диагноз стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе подтверждается, помимо положительного ответа на вопрос из этого модуля, еще и результатами опроса по вопроснику Роуза. Для выявления риска остеопороза используется вопросник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), рекомендованный ВОЗ и Международным фондом остеопороза, детальное описание которого было дано ранее при описании итогов исследования ЭССЕ-РФ-1 [19].

Модуль 7. Стресс оценивается при помощи вопросника PSS (Perceived Stress Scale) с оценкой по

школе Коена (Cohen’s Stress Scale) [20]. Уровень стресса соответствует сумме баллов на основании ответов на 10 вопросов: максимальное количество баллов — 40, минимальное — 0.

Модуль 8. Тревога и депрессия оцениваются по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS — Hospital Anxiety (A) and Depression Scale (D), критерии которой были детально представлены ранее [21]. HADS состоит из 14 вопросов о тревоге и депрессии за последние 2 нед. Уровень тревоги/депрессии оценивается по полученной сумме баллов на основании ответов на вопросы: 0–7 баллов — “норма”, отсутствие достоверных симптомов тревоги/депрессии; 8–10 — субклинический уровень тревоги/депрессии; ≥11 — клинический уровень тревоги/депрессии. Сумма баллов 8+ оценивается как повышенный уровень тревоги/депрессии (суммарный показатель субклинический и клинический уровень тревоги/депрессии).

Модуль 9. Самооценка здоровья и оценка качества жизни оценена с помощью EQ-5D (European Quality of Life Scale — EuroQol-5D)⁴ — международный вопросник, состоящий из 2 частей: собственно, вопросник EQ-5D и визуальная аналоговая шкала EQ-VAS. Первая часть, EQ-5D, предназначена для оценки состояния здоровья индивида по 5 компонентам — подвижность (передвижение в пространстве), самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и тревоги/депрессии.

Модуль 10. Экономические условия и работа. В состав модуля помимо непосредственно экономических условий и работы также входит блок вопросов, посвященных инфраструктуре района проживания: плотность проживания, разнообразие и доступ к объектам инфраструктуры, уличная связь, инфраструктура для ходьбы и езды на велосипеде, эстетика, безопасность общая и автомобильного движения. За основу взята адаптированная версия вопросника NEWS (Neighborhood Environmental Walkability Scale), хорошо зарекомендовавшего себя в зарубежных исследованиях [22].

Модуль 11. Краткая шкала оценки психического статуса для лиц ≥55 лет представляет собой шкалу оценки когнитивного функционирования MMSE (Mini-Mental State Examination), в состав которой входят 30 вопросов, касающихся ориентации во времени и пространстве, запоминания, внимания и счета, воспроизведения слов, речи и понимания [23]. Каждому правильному ответу присваивается 1 балл. Сумма баллов <25 свидетельствует о наличии нарушений, причем сумма, равная 20–25, характеризует наличие незначительных нарушений, <20 — значительные нарушения.

¹ WHO. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. Geneva 2012. 22P https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf (10 января 2022г).

² WHO STEPS Instrument Question-by-Question Guide (Core and Expanded) (In Russ.) Руководство по заполнению вопросника Инструмент STEPS (основной и расширенный модули) https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/instrument/Russian_Q_by_Q.pdf (10 января 2022г).

³ WHO. AUDIT. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/do-you-drink-too-much-test-your-own-alcohol-consumption-with-the-audit-test/take-the-audit-test-now>. (04 февраля 2022).

⁴ EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide — Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. <file:///C:/Users/Almaeva/Desktop/EQ-5D-3LUserguide-14-0421.pdf>. (14 марта 2022).

Таблица 1

Лабораторные параметры, изучаемые в исследовании ЭССЕ-РФ-3

№ п/п	Параметр
1	Общий холестерин, сыворотка, ммоль/л
2	Холестерин липопротеинов высокой плотности, сыворотка, ммоль/л
3	Триглицериды, сыворотка, ммоль/л
4	Глюкоза, плазма, ммоль/л
5	Креатинин, сыворотка, мкмоль/л
6	Мочевая кислота, сыворотка, мг/дл
7	Высокочувствительный С-реактивный белок, сыворотка, мг/л
8	Аспаратаминотрансфераза, сыворотка, Ед/л
9	Аланинаминотрансфераза, сыворотка, Ед/л
10	Гамма-глутамилтрансфераза, сыворотка, Ед/л
11	Щелочная фосфатаза, сыворотка, Ед/л
12	Общий билирубин, сыворотка, мкмоль/л
13	Фибриноген, плазма, г/л

Модуль 12. Женское здоровье, содержащий информацию о наличии/отсутствии менструаций и соответствующей гормональной терапии.

Модуль 13. Информация, касающаяся COVID-19. Данный модуль был разработан специалистами НМИЦ ТПМ в связи с пандемией COVID-19. Следует учесть, что на момент старта исследования вакцинация в стране не проводилась.

Инструментальные измерения

В Модуле 14 фиксируются данные об измерении роста, веса, окружности талии и бедер, артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), силы мышц кисти.

Рост обследуемого оценивается однократно, в положении стоя, без обуви, по стандартной методике с помощью механического ростомера, с точностью до 0,5 см.

Измерение массы тела выполняется однократно на медицинских напольных электронных весах по стандартной методике с точностью до 100 г.

Измерение окружностей талии и бедер обследуемого проводится с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты или специализированных лент для измерения окружности талии, регулирующих натяжение в положении стоя, согласно стандартной методике.

Мышечная сила оценивается по данным кистевой динамометрии с помощью ручного динамометра МЕГЕОН 34090 с точностью до 0,1 кг. Данное исследование должно выполняться обследуемым каждой рукой трижды в положении стоя.

Измерение АД и ЧСС. Измерение АД выполняется на лучевой артерии свободно лежащей на столе правой руки обследуемого с помощью электронного автоматического тонометра Omron M2 в положении сидя, после 5-мин. отдыха. Используется манжета соответствующего размера, охватывающая не <80% окружности плеча обследуемого

(шириной 12-13 см и длиной 30-35 см (средний размер), для полных рук — манжеты больших размеров). Уровень АД измеряется двукратно с интервалом ~2-3 мин. При последующем анализе учитывается среднее из двух измерений. ЧСС измеряется двукратно.

Электрокардиографическое исследование для решения задач ЭССЕ-РФ-3 не применяется. Однако в ИС этот метод был включен как дополнительная диагностическая процедура, выполняемая некоторыми регионами по желанию.

Взятие крови, биобанкирование и лабораторные исследования

Взятие крови из локтевой вены осуществляется натошак, после 12 ч голодания по стандартным правилам. Сыворотку/плазму крови получают путем низкоскоростного центрифугирования при 1900 g в течение 15 мин при температуре +4° С. Образцы биологического материала замораживают и хранят не >3 нед. при температуре от -20 до -28° С до момента отправки в Биобанк НМИЦ ТПМ для хранения при -70° С и проведения запланированных лабораторных исследований. Специалистами Биобанка на основе международных стандартов биобанкирования, принятых этических норм, опыта проведения проектов ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 и анализа данных литературы разработана и оформлена в виде стандартных операционных процедур обновленная методология проведения биобанкирования, включающая сбор, пробоподготовку, ввод данных о биообразцах в специальную программу, замораживание, хранение и транспортировку образцов цельной крови, сыворотки и плазмы. Инструкции, презентации и видеофильмы на основе стандартных операционных процедур использовали для обучения региональных исполнителей. Детальное описание проведения биобанкирования в регионах по единому стандарту, а так-

же приёма и регистрации биоматериала и сопутствующей информации в биобанке НМИЦ ТПМ опубликовано ранее [15].

Перечень лабораторных показателей, которые изучаются в исследовании ЭССЕ-РФ-3, представлен в таблице 1. Все лабораторные исследования выполняются в клинично-диагностической лаборатории НМИЦ ТПМ. Сыворотка исследуется на биохимическом анализаторе Abbott Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы “Abbott Diagnostic” (США), плазма для определения фибриногена — на коагулометре ACL Tor.

Формирование единой федеральной базы данных (ЕФБД). Фиксация результатов опроса и объективных методов обследования участников выборки осуществляется на бумажный носитель с последующим онлайн вводом в базу данных исследования. Для ввода было разработано специальное программное обеспечение “ЭССЕ-РФ-3”, которое предусматривает возможность ввода данных непосредственно в онлайн форму (при устойчивом интернет-соединении). Ввод информации о биообразцах в ЕФБД осуществляется в регионе в лаборатории после пробоподготовки непосредственно перед замораживанием, путем сканирования штрих-кодов, расположенных на криопробирках и этикетках вакутейнеров с цельной кровью и клеточным осадком [15]. Каждый биообразец таким образом привязан к участнику исследования, от которого был получен. Все данные лабораторных исследований, выполняемых в клинично-диагностической лаборатории НМИЦ ТПМ, загружаются в ЕФБД сразу по готовности, связываясь с номером участника.

Обеспечение качества данных осуществляется непосредственно в процессе их сбора, на промежуточных и заключительных региональных этапах, а также по окончании набора всех данных (верификация). Анализ качества вводимых данных включает контроль соответствия вводимых данных, осуществляемый по специально разработанному единому алгоритму. В выгруженной базе данных пропущенные/неверно заполненные поля маркируются цветом для отправки в регион на исправление с последующей повторной проверкой.

База данных позволяет выгружать деперсонифицированные данные в формате Excel и формировать первичную отчетную документацию по исследованию (каждый регион может видеть только свои данные, НМИЦ ТПМ — данные по всем регионам):

- возрастно-половой состав обследованных и число введенных ИРК;
- количество обследованных и введенных ИРК по лечебно-профилактическому учреждению и участкам;

- отклик по обследованным для всей ЕФБД;
- количество введенных анкет по домохозяйствам;
- лабораторные исследования в целом по региону в формате Excel;
- деперсонифицированный результат лабораторного исследования для каждого участника в формате pdf.

Статистическая обработка данных ЕФБД в целом проводится в НМИЦ ТПМ в соответствии со стандартными методами вариационной статистики. Каждый регион-участник получает базу данных в формате Excel по своему региону для проведения анализа собственных данных. Для оценки изучаемых переменных будут использованы стандартные эпидемиологические методы и унифицированные критерии.

Ограничения исследования. Старт исследования совпал с началом пандемии COVID-19, что значительно увеличило сроки набора участников, а также процент отказов. Это существенно усложняет достижение необходимого отклика. По причине возникновения неустраимых обстоятельств, препятствующих старту исследования, несколько регионов в процессе заключения договора заменены.

Публикационная активность регионов

Все собранные данные, поступившие в ЕФБД, принадлежат НМИЦ ТПМ. Каждый региональный центр является держателем региональной базы данных. Анализ и публикации допускаются по письменному согласованию с НМИЦ ТПМ. Все договоренности действуют на время проведения исследования и в течение 10 лет после его окончания. Первичная документация, собранная в исследовании, хранится у Ответственного исполнителя каждого региона в течение 10 лет по завершении исследования.

Заключение

Эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ-3 — продолжение двух первых срезов изучения эпидемиологической ситуации по ХНИЗ и их ФР в РФ. Вопросник исследования расширен — добавлены разделы, касающиеся информации о COVID-19 и инфраструктуры района проживания.

Полученный ценный массив информации послужит основой для оценки социально-экономического бремени ХНИЗ, для оценки экономического ущерба, наносимого ФР и расширит знания научного сообщества в отношении значения биомаркеров для стратификации сердечно-сосудистого риска. Обновленные данные о ФР ХНИЗ позволят оценить профилактические программы, действующие в стране, и спланировать новые с учетом региональных и социально-демографических особенностей. Значительное количество регионов-участников исследования позволит охарактеризовать региональные аспекты профилей ФР и заболева-

ний, оценить вклад условий жизнедеятельности населения, проживающего на территориях РФ, существенно различающихся по климатогеографическим, социально-экономическим, промышленным и экологическим аспектам. Это относительно новое направление в российской эпидемиологии концептуально обогатит фундаментальные знания о закономерностях возникновения, прогрессиру-

ния ХНИЗ и исходах состояния здоровья населения и в потенциале предоставит субстрат для планирования и реализации профилактических вмешательств с учетом региональной специфики.

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

Литература/References

1. WHO. World Health Organisation definition of Health. Off. Rec. World Heal. Organ. 1948.
2. Fortunka KB. Factors affecting human health in the modern world. J Educ Health Sport. 2020;10(4):75-81. doi:10.12775/JEHS.2020.10.04.009.
3. Rosstat. Health care in Russia. Statistical book. 2019. Moscow 2019. p. 170. (In Russ.) Росстат. Здравоохранение в России. 2019. Стат. сб. Москва, 2019. с. 170. ISBN 978-5-89476-470-2. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (10 января 2022г)
4. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
5. Bonita R, de Courten M, Dwyer T, et al. Surveillance of risk factors for noncommunicable disease: The WHO STEPwise approach. Geneva: World Health Organization. 2001. p.17. (In Russ.) Бонита Р., де Куэртен М., Дуайер Т. и др. Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний. Принцип поэтапной реализации, предложенный ВОЗ. Краткий обзор. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2001 г. с. 17. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/88173/WHO_NMH_CCS_01.01_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y. (10 января 2022г).
6. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive Medicine 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
7. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4399. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399.
8. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
9. Viktorova IA, Shirulina NG, Stasenko VL, et al. The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3815. (In Russ.) Викторова И.А., Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л. и др. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815.
10. Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, Shalnova SA. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3852. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3852. doi:10.15829/1560-4071-2020-3852.
11. Ershova AI, Meshkov A, Bazhan S, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. PLoS One. 2017;12(7):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
12. Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA. What Regional Living Conditions Affect Individual Smoking of Adults in Russia. Int J Public Health. 2021;66. doi:10.3389/ijph.2021.599570.
13. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
14. Balanova YA, Imaeva AE, Kontsevaya AV. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in health care practice at the regional level. Metodicheskie rekomendacii pod redakciej Bojцова S.A. M.: 2016. (In Russ.) Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией Бойцова С.А. М.: 2016. doi:10.17116/profmed2016metod01.
15. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия

- и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
16. Drapkina OM, Karamnova NS, Izmailova OV, et al. Atlas of food portions and dishes (methodological manual, 2nd edition, supplemented). M.: 2019;126 p. (In Russ.) Драпкина, О.М., Карамнова, Н.С., Измайлова О.В. и др. Атлас порций пищевых продуктов и блюд (методическое пособие, издание 2-ое, дополненное). М.: 2019. 126 с.
17. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). BMC Public Health. 2009; 9(1):1-16. doi: 10.1186/1471-2458-9-293.
18. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study BMC public health. 2006;6(1):1-10. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
19. Skripnikova IA, Gur'ev AV, Shalnova SA, et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2016;19(5):32-40. (In Russ.) Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. Профилактическая медицина. 2016;19(5):32-40. doi:10.17116/profmed201619532-40.
20. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983;24(4):385-96.
21. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Makarova YuK, et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):252-61. (In Russ.) Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):252-61. doi:10.15829/1728-8800-2021-3009.
22. Cerin E, Saelens BE, Sallis JF, et al. Neighborhood Environment Walkability Scale: Validity and development of a short form. Med Sci Sports Exerc. 2008;8(9):1682-91. doi:10.1249/01.mss.0000227639.83607.4d.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.

Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов

Гринштейн Ю.И.¹, Шабалин В.В.¹, Руф Р.Р.¹, Шальнова С.А.², Драпкина О.М.²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Красноярск; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Цель. На репрезентативной выборке населения Красноярского края оценить распределение атерогенного индекса плазмы (АИП), вычисляемого как десятичный логарифм отношения уровня триглицеридов к уровню холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, и выявить возможные ассоциации между показателями АИП, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими параметрами.

Материал и методы. Проанализированы данные обследования случайной репрезентативной выборки из 1603 жителей города Красноярск и Березовского сельского района в возрасте 25-64 лет в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Статистическая обработка полученных данных выполнена в программах IBM SPSS v22 и Microsoft Excel 2021. Вычислена распространенность (в % от всех членов выборки или группы с 95% доверительными интервалами) артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и нарушения функции почек в целом по выборке и в группах с различным риском по значению АИП. Различия между группами проверялись по критерию χ^2 с поправкой Йетса и считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. В зависимости от значения АИП 73,5% членов выборки оказались в группе низкого риска (АИП $< 0,10$), 10,4% отнесены к среднему риску (АИП в диапазоне 0,10-0,24) и 16,1% — к высокому (АИП $> 0,24$). Распространенность перенесенного ИМ или инсульта в группе среднего и высокого риска по АИП оказалась значимо выше, чем в группе низкого риска ($p=0,024$). Зарегистрировано закономерное увеличение распространенности АГ от 42,6% в группе низкого риска до 71,4% в группе высокого риска по АИП ($p < 0,001$ во всех случаях). Выявлено значимое увеличение доли пациен-

тов с комбинацией АГ + повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности по мере увеличения степени риска по АИП — с 28,4% при низком риске до 45,2% при высоком. Не обнаружено значимых различий между группами риска по АИП в распространенности ишемической болезни сердца и нарушений функции почек.

Заключение. АИП является простым дополнительным расчетным лабораторным показателем, характеризующим атерогенные свойства плазмы. На материале когорты обследуемых в Красноярском крае повышенный уровень АИП ассоциируется с повышенной распространенностью ИМ и инсультов. Определение АИП может быть особенно полезным в случае нормальных исходных показателей ХС липопротеинов низкой плотности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атерогенный индекс плазмы, дислипидемия, сердечно-сосудистые факторы риска, эпидемиология.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/01-2022

Рецензия получена 03/03-2022

Принята к публикации 14/03-2022



Для цитирования: Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3176. doi:10.15829/1728-8800-2022-3176. EDN EQAHWS

Atherogenic index of plasma as an additional marker of adverse cardiovascular outcomes

Grinshtein Yu. I.¹, Shabalin V. V.¹, Ruf R. R.¹, Shalnova S. A.², Drapkina O. M.²

¹V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University. Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. Using a representative sample of the Krasnoyarsk Krai population, to evaluate the distribution of the atherogenic index of plasma (AIP), logarithmically transformed ratio of molar concentrations of triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol, and to identify

possible associations between AIP, various cardiovascular diseases, and metabolic parameters.

Material and methods. The study included a random representative sample of 1603 residents of the Krasnoyarsk and Berезovsky rural

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vlshabalin@yandex.ru

Тел.: +7 (913) 567-91-58

[Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Шабалин В. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Руф Р. Р. — к.м.н., ассистент кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0003-1753-6816, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

district aged 25-64 years as part of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Statistical processing was performed using IBM SPSS v22 and Microsoft Excel 2021 programs. We assessed the prevalence of hypertension (HTN), coronary artery disease, myocardial infarction (MI), stroke and renal dysfunction in the whole sample and in groups with different risk depending on AIP. Differences between groups were tested by Yates's chi-squared test and were considered significant at $p \leq 0,05$.

Results. Depending on AIP value, 73,5% of participants were in the low-risk group (AIP $< 0,10$), 10,4% — in moderate risk group (AIP, 0,10-0,24) and 16,1% — in high-risk group (AIP $> 0,24$). The prevalence of prior MI or stroke in the moderate and high-risk group for AIP was significantly higher than in the low-risk group ($p = 0,024$). A regular increase in HTN prevalence was registered from 42,6% in the low-risk group to 71,4% in the high-risk group for AIP ($p < 0,001$ for all). There was a significant increase in the proportion of patients with a combination of HTN + elevated low-density lipoprotein cholesterol levels as AIP risk increased — from 28,4% at low risk to 45,2% at high risk. There were no significant differences between AIP risk groups in the prevalence of coronary artery disease and renal dysfunction.

Conclusion. AIP is a simple additional estimated parameter that characterizes the atherogenic properties of plasma. Based on a cohort of Krasnoyarsk Krai subjects, an elevated level of AIP is associated

with an increased prevalence of MI and strokes. Determination of AIP may be especially useful in the case of normal baseline low-density lipoprotein cholesterol levels.

Keywords: hypertension, atherogenic index of plasma, dyslipidemia, cardiovascular risk factors, epidemiology.

Relationships and Activities: none.

Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Shabalin V.V.* ORCID: 0000-0001-8002-2362, Ruf R. R. ORCID: 0000-0003-1753-6816, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vlshabalin@yandex.ru

Received: 09/01-2022

Revision Received: 03/03-2022

Accepted: 14/03-2022

For citation: Grinshtein Yu. I., Shabalin V.V., Ruf R. R., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Atherogenic index of plasma as an additional marker of adverse cardiovascular outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3176. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3176. EDN EQAHWS

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АИП — атерогенный индекс плазмы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации", sdLDL — small, dense Low-Density Lipoprotein (мелкие плотные частицы липопротеинов низкой плотности).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска является дислипидемия, оцениваемая в обычной практике по повышению уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижению ХС липопротеинов высокой плотности.
- Менее изучен в российской популяции простой расчетный показатель — атерогенный индекс плазмы, определяемый как десятичный логарифм отношения уровня триглицеридов к уровню ХС липопротеинов высокой плотности.

Что добавляют полученные результаты?

- В эпидемиологическом исследовании на репрезентативной выборке населения крупного сибирского региона впервые в России продемонстрирована ассоциация атерогенного индекса плазмы с распространенностью артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта.

Key messages

What is already known about the subject?

- The most important cardiovascular risk factor is dyslipidemia, which is usually assessed by an increase in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol.
- Atherogenic index of plasma, which is a logarithmically transformed ratio of molar concentrations of triglycerides to high-density lipoprotein-cholesterol, is less studied in the Russian population.

What might this study add?

- In an epidemiological study using a representative sample of the population of a large Siberian region, for the first time in Russia, an association of the atherogenic index of plasma with the prevalence of hypertension, myocardial infarction and stroke was demonstrated.

Введение

“Первичным драйвером атерогенеза” и неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) исходов является повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [1], который по-прежнему остается основной лабораторной мишенью и методом текущего контроля проводимой медикаментозной липид-снижающей терапии с доказанной

и воспроизводимой эффективностью. Вместе с тем, в дополнение к традиционным параметрам — общий ХС, триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), активно изучаются и внедряются в клиническую практику иные показатели и индексы липидного обмена — ХС, не входящий в состав ЛВП (ХС неЛВП), липопротеин (а), аполипопротеин В и др., имеющие свои преимущества и недостатки [2],

способные в разной степени оказывать дополнительное влияние на прогноз развития атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Эти дополнительные показатели способствуют совершенствованию стратификации риска обследуемой популяции и коррекции назначенной терапии [3, 4].

Одним из таких индексов является атерогенный индекс плазмы (АИП), определяемый как десятичный логарифм молярного отношения уровня ТГ к уровню ХС ЛВП (АИП= $\lg$ ТГ/ХС ЛВП).

Впервые термин АИП появился в англоязычной литературе в 2001 г (Dobiasova M, Frohlich J) [5]. Преимущество этого индекса, как показали авторы, состоит в том, что АИП меняет отрицательные значения на положительные в точке, очень близкой к диаметру частиц ЛПН $\sim 25,5$ нм, т.е. к границе между “паттерном А” и “паттерном В” ЛНП, существенно влияющей на атерогенные свойства плазмы крови. Дальнейшими работами было продемонстрировано, что повышение АИП ассоциируется с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), симптомного атеросклероза сонных артерий, сердечно-сосудистой смерти, причем в некоторых исследованиях АИП оказался более мощным предиктором смерти, нежели индивидуальные показатели липидного обмена [6–10], а также с риском развития сахарного диабета [11] и значимого снижения функции почек [12].

В связи с этим цель настоящего исследования — оценка распределения АИП на репрезентативной выборке населения города Красноярска и Березовского района Красноярского края, сформированной в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и выявление возможных ассоциаций между показателями АИП, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими параметрами.

Материал и методы

Работа выполнена на случайной репрезентативной выборке из 1603 жителей города Красноярска и Бе-

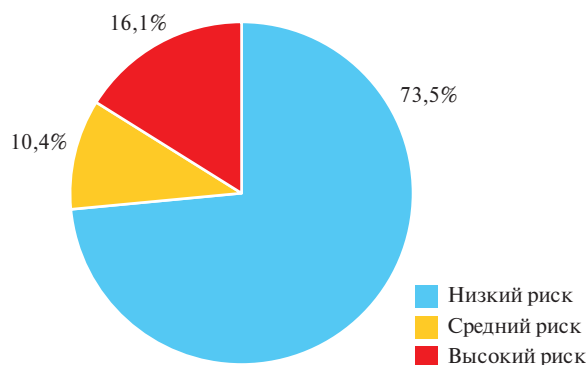


Рис. 1 Распределение выборки по степени риска, исходя из вычисленного АИП.

резовского района Красноярского края в возрасте 25–64 лет, сформированной в рамках исследования ЭССЕ-РФ [13, 14] и включавшей 652 (39,4%) мужчины и 951 (60,6%) женщину. Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, было одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми членами выборки подписано информированное согласие на участие в исследовании и пройдено анкетирование по стандартизированному опроснику из 12 модулей [15], офисное измерение артериального давления (АД) и антропометрия. АД определялось в положении сидя обученным медицинским персоналом на правой руке двукратно с пятиминутным перерывом с помощью автоматического измерителя фирмы Omron.

Забор крови для биохимического исследования осуществлялся из локтевой вены латекс (период голодания 10–12 ч). После центрифугирования плазма замораживалась и отправлялась в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины (г. Москва), где с помощью автоматического анализатора Abbott Architect 8000 определялись показатели липидного профиля и уровень креатинина. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в покое в положении лежа в 12 отведениях с помощью компьютерной системы Medset PADSy. За артериальную гипертонию (АГ) принимали уровень офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или указание на предшествующий прием антигипертензивных препаратов. Наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта выявлялось анамнестически, наличие ИБС основывалось на результатах опросника Роуза [15], анализа ЭКГ с применением Миннесотского кода [16], а также в случае положительного ответа на вопрос анкеты “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется ишемическая болезнь сердца?”.

Нарушение функции почек регистрировалось при показателях скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле CKD-EPI, <90 мл/мин/1,73 м². АИП вычислялся по формуле: АИП= $\lg$ ТГ/ХС ЛВП. При этом выделяли группы низкого, среднего и высокого риска, согласно Dobiasová M. (2006): низкий риск — АИП не менее $-0,3$ и не более $0,1$; средний риск — АИП от $0,1$ до $0,24$; высокий риск — АИП $>0,24$ [17].

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программах IBM SPSS v22 и Microsoft Excel 2021. Вычислена распространенность (в % от всех членов выборки или группы с 95% доверительными интервалами) АГ, ИБС, ИМ, инсульта и нарушения функции почек в целом по выборке и в группах с различным риском по значению АИП. Различия между группами проверялись по критерию χ^2 с поправкой Йетса и считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В зависимости от значения АИП 73,5% членов выборки оказались в группе низкого риска (АИП $<0,10$), 10,4% отнесены к среднему риску (АИП в диапазоне $0,10$ – $0,24$) и 16,1% обследованных имели высокий риск сердечно-сосудистых событий (АИП $>0,24$) (рисунок 1).

У 14,7% (13,8;15,6) членов выборки обнаружилась ИБС и у 11,4% (9,8;13,0) — уменьшение расчетной СКФ <90 мл/мин/1,73 м². В распространенности этих состояний не обнаружилось значимых

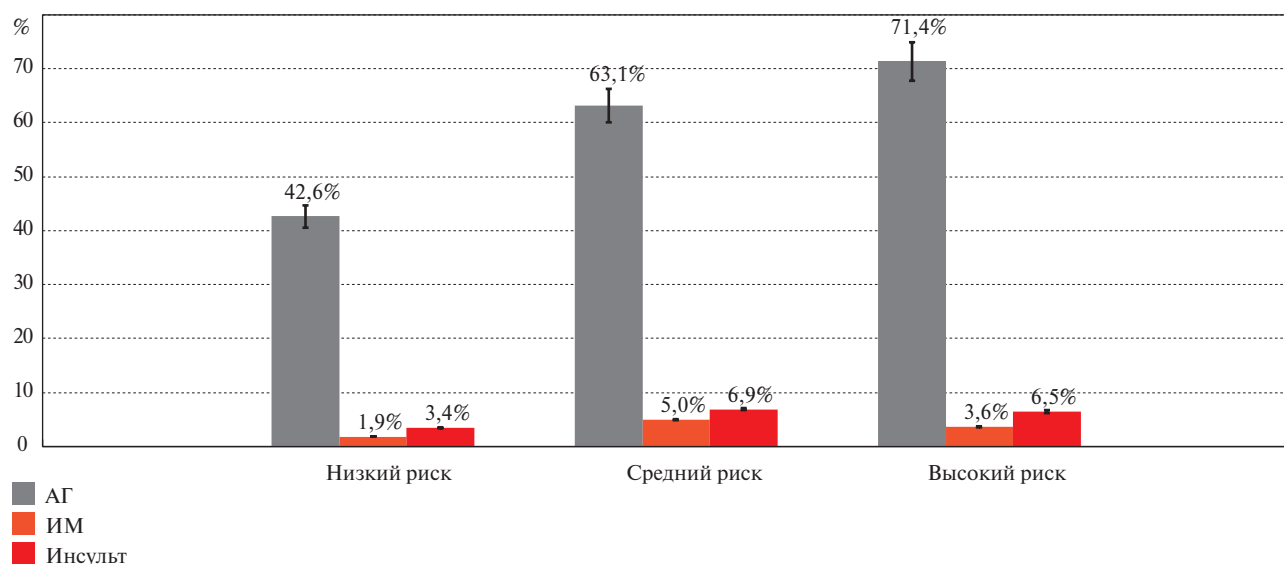


Рис. 2 Распространенность значимых клинических состояний в зависимости от риска по АИП.

Примечание: различия для ИМ и инсульта — между группой среднего и низкого, а также между группой высокого и низкого риска по АИП значимы ($p=0,024$), при сопоставлении группы среднего и высокого риска отличий не выявлено. Для АГ различия значимы для всех сравниваемых групп ($p<0,001$).

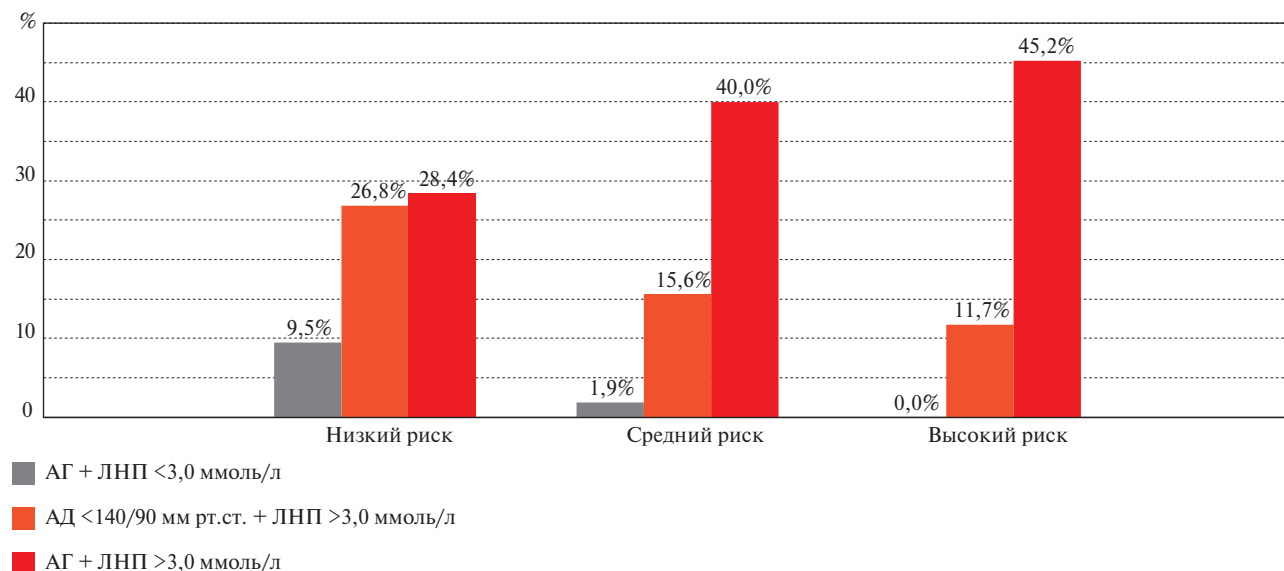


Рис. 3 Распространенность АГ, повышения ЛНП и их сочетания в группах риска по АИП.

Примечание: различия значимы для всех сравниваемых групп риска по АИП.

различий между группами риска по АИП: $p=0,082$ для ИБС и $p=0,796$ для нарушения функции почек.

На наличие ИМ или инсульта в анамнезе указали 2,5% (1,7;3,3) и 4,3% (3,3;5,3) участников исследования, соответственно. При этом распространенность перенесенного ИМ в группе среднего и высокого риска по АИП оказалась значимо выше, чем в группе низкого риска ($p=0,024$). В то же время различий между группами среднего и высокого риска выявлено не было (рисунок 2). Подобная картина наблюдалась и в отношении распространенности инсульта: при отсутствии различий между группами среднего и высокого риска по АИП оба показателя

значимо превосходили распространенность инсульта в группе низкого риска ($p=0,024$) (рисунок 2).

Более убедительно менялась распространенность АГ в зависимости от увеличения риска по АИП. При общей распространенности в выборке на уровне 49,4% (46,9;51,9), зарегистрировано закономерное увеличение данного показателя от 42,6% (39,7;45,5) в группе низкого риска до 71,4% (65,8;77,0) в группе высокого риска по АИП с высокой статистической значимостью различий ($p<0,001$ во всех случаях) (рисунок 2).

Дополнительно проведен анализ распространенности различных сочетаний АГ и повышения уровня

ХС ЛНП в зависимости от степени риска по АИП (рисунок 3). Выявлено статистически значимое увеличение доли пациентов с комбинацией АГ + повышенный уровень ХС ЛНП по мере увеличения степени риска по АИП — с 28,4% (25,8;31,0) при низком риске до 45,2% (39,0;51,4) при высоком. В противоположность этому, доля лиц как с изолированной АГ, так и нормотензивных субъектов с повышенными показателями ХС ЛНП, закономерно снижалась по мере увеличения степени риска по АИП.

Обсуждение

При расчете показателя АИП получилось, что основная масса обследованной выборки может быть отнесена к группе низкого риска (73,5%), на долю среднего и высокого риска пришлось суммарно 26,5%. При этом именно в группах среднего и высокого риска, оцененного по уровню АИП, распространенность ИМ и инсультов оказалась существенно выше по сравнению с обследуемыми из группы низкого риска. Распространенность АГ закономерно и статистически значимо возрастала (от 42,6 до 71,4%) по мере увеличения риска, рассчитанного на основании АИП. Аналогичным образом менялась и распространенность сочетания АГ и повышенного уровня ХС ЛНП — от 28,4% у субъектов с низким риском по АИП до 45,2% среди лиц с высоким риском по АИП. Напротив, доля обследуемых, имеющих АГ без повышения ХС ЛНП, а также тех, у кого регистрировались показатели ХС ЛНП выше нормы, но с нормальным уровнем АД, закономерно и значимо снижалась по мере увеличения степени риска, рассчитанного по АИП.

В то же время, значимого влияния степени риска по АИП на распространенность ИБС и сниженной расчетной СКФ обнаружено не было.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что АИП может быть расценен как дополнительный расчетный параметр липидного обмена и маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсультов).

С нашей точки зрения его применение особенно оправданно у лиц, при рутинном биохимическом исследовании которых ХС ЛНП находится в пределах нормальных значений. Имеются доказательства тесной корреляционной связи между отношением ТГ/ХС ЛНП и его расчетным производным — АИП (десятичным логарифмом отношения ТГ/ХС ЛНП) и содержанием, так называемых, мелких плотных частиц ЛНП — sdLDL (small, dense Low-Density Lipoprotein) [5, 18]. Многочисленными исследованиями также показано, что sdLDL могут рассматриваться в качестве независимого фактора риска атеросклероза и предиктора атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [19–23]. Важно отметить, что уровень sdLDL способен повышаться даже при нормальном содержании ХС

ЛНП и тем самым утяжелять сердечно-сосудистый риск [24]. К сожалению, вследствие сложности и высокой стоимости методик прямое определение уровня sdLDL малодоступно для повседневной клинической практики, к тому же, оставляет желать лучшего степень имеющейся стандартизации [25]. С прагматичной точки зрения более перспективным выглядит поиск иных, более доступных для широкого применения липидных параметров и индексов для адекватной оценки резидуального риска, обусловленного компонентами дислипидемии в дополнение к классическому показателю ХС ЛНП, хотя по-прежнему дискуссии о безоговорочном преимуществе какого-либо одного из них остаются актуальными [26].

Примечательно, что в уже упомянутой работе Quispe R, et al. [18] на материале, включавшем >1,3 млн обследуемых, была выявлена тесная корреляционная связь между отношением ТГ/ХС ЛНП (производным которого является АИП) и не только повышенным содержанием sdLDL, но и уровнем ХС неЛВП. Последний показатель, как известно, положен в основу новой шкалы SCORE 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation), детально изложенной в рекомендациях Европейского кардиологического общества по сердечно-сосудистой профилактике 2021г [27].

Гипотетически на основании определения повышенного АИП можно ожидать дополнительное выявление больных высокого риска среди той группы пациентов, у которых отмечается начальная тенденция к повышению уровня ТГ и снижению содержания в крови ХС ЛВП (формально не выходящих за пределы нормального диапазона), а именно у лиц с хронической болезнью почек, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Но этот вопрос может быть прояснен в процессе дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Исследование носило одномоментный характер получения данных, без проспективного наблюдения.

Заключение

Таким образом, АИП является простым расчетным лабораторным показателем, характеризующим атерогенные свойства плазмы. На материале когорты обследуемых в Красноярском крае повышенный уровень АИП ассоциируется с повышенной распространенностью ИМ и инсультов. Определение АИП может быть особенно полезным в случае нормальных исходных показателей ХС ЛНП, но с тенденцией к повышению уровня ТГ и снижению содержания ХС ЛВП.

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

Литература/References

1. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
2. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. 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.
3. Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. *Biomedicines*. 2021;9(7):838. doi:10.3390/biomedicines9070838.
4. Fras Z, Jug B, Penson PE, et al. Challenges and Opportunities on Lipid Metabolism Disorders Diagnosis and Therapy: Novel Insights and Future Perspective. *Metabolites*. 2021;11(9):611. doi:10.3390/metabo11090611.
5. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apo B-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL). *Clin Biochem*. 2001;34(7):583-8.
6. Wang L, Chen F, Xiaoqi C, et al. Atherogenic Index of Plasma Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease and a Higher SYNTAX Score. *Angiology*. 2021;72(2):181-6. doi:10.1177/0003319720949804.
7. Huang H, Yu X, Li L, et al. Atherogenic index of plasma is related to coronary atherosclerotic disease in elderly individuals: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):68. doi:10.1186/s12944-021-01496-8.
8. Won KB, Han D, Lee JH, et al. Atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression beyond traditional risk factors according to baseline coronary artery calcium score. *Sci Rep*. 2020;10(1):21324. doi:10.1038/s41598-020-78350-x.
9. Edwards MK, Blaha MJ, Loprini PD. Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):680-1. doi:10.1016/j.mayocp.2016.12.018.
10. Garg R, Knox N, Prasad S, et al. The Atherogenic Index of Plasma is Independently Associated with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):105351. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105351.
11. Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):60-7. doi:10.1016/j.pcd.2014.03.007.
12. Huang F, Wang L, Zhang Q, et al. Elevated atherogenic index and higher triglyceride increase risk of kidney function decline: a 7-year cohort study in Chinese adults. *Ren Fail*. 2021;43(1):32-9. doi:10.1080/0886022X.2020.1853569.
13. Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В., и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34. EDN: STUSXL.
14. Grinshtein Yul, Petrova MM, Shabalin VV, et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016;22(6):551-9. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия. 2016;22(6):551-9. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-551-559.
15. Cook DG, Shaper AG, MacFarlane PW. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3):607-13. doi:10.1093/ije/18.3.607.
16. Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. Springer Science & Business Media, 2009. 327 p.
17. Dobiasova M. AIP — atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitř Lec*. 2006;52(1):64-71.
18. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.057.
19. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042. doi:10.1155/2017/1273042.
20. Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(4):503-9. doi:10.1016/j.pcad.2020.04.009.
21. Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the Copenhagen General Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2873-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.072.
22. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Atherogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019140. doi:10.1161/JAHA.120.019140.
23. Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241993. doi:10.1371/journal.pone.0241993.
24. Qi Y, Liu J, Wang W, et al. High sdLDL Cholesterol can be Used to Reclassify Individuals with Low Cardiovascular Risk for Early Intervention: Findings from the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(7):695-710. doi:10.5551/jat.49841.
25. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. *Clin Chim Acta*. 2021;520:172-8. doi:10.1016/j.cca.2021.06.012.
26. Watts GF, Chan DC. Atherogenic Dyslipoproteinemia and Management of ASCVD: Will New Indices Untie the Gordian Knot? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(17):2136-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.032.
27. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний

Драпкина О.М.¹, Федин А.И.², Дорофеева О.А.³, Медведев В.Э.⁴, Карева Е.Н.⁵,
Джиоева О.Н.^{1,6}, Куклин С.Г.⁷, Соловьева Э.Ю.², Абдулганиева Д.И.⁸, Ким З.Ф.⁸,
Григорович М.С.⁹, Шапошник И.И.¹⁰, Корягина Н.А.¹¹, Середенин С.Б.³

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва;
²ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ³ФБГНУ "НИИ фармакологии им. В.В. Закусова".
Москва; ⁴Медицинский институт ФГАОУ ВО "РУДН". Москва; ⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет). Москва; ⁶ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, Москва; ⁷ИГМАПО филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Иркутск; ⁸ФГБОУ
ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Казань; ⁹ФГБОУ ВО "Кировский государственный
медицинский университет" Минздрава России. Киров; ¹⁰ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"
Минздрава России. Челябинск; ¹¹ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Пермь, Россия

В настоящее время установлено, что психосоциальные факторы риска в значительной мере отягощают течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и снижают приверженность больных к лечению. Для пациентов с ССЗ характерна высокая коморбидность с тревожными расстройствами, которая может достигать 50-60%. Наличие сопутствующих тревожных расстройств серьезно ухудшает прогноз ССЗ. Результаты проведенных исследований показали, что наличие повышенной тревожности повышает вероятность фатального инфаркта миокарда в 1,9 раз, внезапной смерти в 4,5 раза. Поэтому коррекция психосоциальных факторов, в частности тревожной симптоматики, должна стать важной составляющей терапии пациентов с ССЗ. Проведенные исследования показывают, что применение фабомотизола у пациентов с ССЗ и сопутствующими тревожными расстройствами уменьшает проявления тревоги, отмечается выраженная положительная динамика соматической патологии, что имеет важное значение для улучшения течения и прогноза ССЗ. Накопленный опыт клинического применения препарата фабомотизол позволяет рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с тревогой и ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, тревога, пациент, коморбидность, фабомотизол, афобазол.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/04-2022

Принята к публикации 03/05-2022



Для цитирования: Драпкина О.М., Федин А.И., Дорофеева О.А., Медведев В.Э., Карева Е.Н., Джиоева О.Н., Куклин С.Г., Соловьева Э.Ю., Абдулганиева Д.И., Ким З.Ф., Григорович М.С., Шапошник И.И., Корягина Н.А., Середенин С.Б. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3280. doi:10.15829/1728-8800-2022-3280. EDN JWUMSA

Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases

Drapkina O.M.¹, Fedin A.I.², Dorofeeva O.A.³, Medvedev V.E.⁴, Kareva E.N.⁵, Dzhioeva O.N.^{1,6}, Kuklin S.G.⁷, Solovieva E.Yu.², Abdulganieva D.I.⁸, Kim Z.F.⁸, Grigorievich M.S.⁹, Shaposhnik I.I.¹⁰, Koryagina N.A.¹¹, Seredenin S.B.³

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow;
³V. V. Zakusov Research Institute of Pharmacology. Moscow; ⁴Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ⁵I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University. Moscow; ⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ⁷Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Irkutsk; ⁸Kazan State Medical University. Kazan;
⁹Kirov State Medical University. Kirov; ¹⁰South Ural State Medical University. Chelyabinsk; ¹¹E. A. Wagner Perm State Medical University. Perm, Russia

It has now been established that psychosocial risk factors significantly worsen the course of cardiovascular diseases (CVDs)

and reduce patients' adherence to treatment. Patients with CVDs are characterized by a high prevalence of anxiety comorbidities, which

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: seredeninpharm@mail.ru

[Драпкина О.М. – д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Федин А.И. – д.м.н., профессор, руководитель университетской клиники неврологии, ORCID: 0000-0002-6996-2628, Дорофеева О.А. – к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической психофармакологии, ORCID: 0000-0001-5205-9547, Медведев В.Э. – к.м.н., доцент, зав. кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО, ORCID: 0000-0001-8653-596X, Карева Е.Н. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-9441-3468, Джиоева О.Н. – д.м.н., в.н.с., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Куклин С.Г. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: нет, Соловьева Э.Ю. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии, ORCID: 0000-0003-1256-2695, Абдулганиева Д.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7069-2725, Ким З.Ф. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Григорович М.С. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой семейной медицины и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-2485-396X, Шапошник И.И. – д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный внештатный кардиолог г. Челябинска, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Корягина Н.А. – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, главный внештатный терапевт Пермского края, председатель Пермского регионального отделения РНМОТ, ORCID: 0000-0001-5980-2364, Середенин С.Б. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0003-4482-9331].

can reach 50-60%. The presence of concomitant anxiety disorders seriously worsens the prognosis of CVDs. The results of studies showed that anxiety increases the risk of fatal myocardial infarction and sudden death by 1,9 times and 4,5 times, respectively. Therefore, the correction of psychosocial factors, in particular anxiety symptoms, should be an important component of the treatment of patients with CVDs. The conducted studies show that the use of fabomotizole in patients with CVD and concomitant anxiety disorders reduces the anxiety manifestations. In addition, a pronounced improvement of somatic status is recorded, which is important for improving the course and prognosis of CVDs. The accumulated experience of fabomotizole use makes it possible to recommend it for the treatment of patients with anxiety and CVDs.

Keywords: cardiovascular disease, anxiety, patient, comorbidity, fabomotizole, afobazole.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Fedin A. I. ORCID: 0000-0002-6996-2628, Dorofeeva O. A. ORCID: 0000-0001-5205-9547,

Medvedev V. E. ORCID: 0000-0001-8653-596X, Kareva E. N. ORCID: 0000-0002-9441-3468, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Kuklin S. G. ORCID: none, Solovieva E. Yu. ORCID: 0000-0003-1256-2695, Abdulganieva D. I. ORCID: 0000-0001-7069-2725, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Grigorovich M. S. ORCID: 0000-0002-2485-396X, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Koryagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364, Seredenin S. B. * ORCID: 0000-0003-4482-9331.

*Corresponding author: seredeninpharm@mail.ru

Received: 28/04-2022

Accepted: 03/05-2022

For citation: Drapkina O. M., Fedin A. I., Dorofeeva O. A., Medvedev V. E., Kareva E. N., Dzhioeva O. N., Kuklin S. G., Solovieva E. Yu., Abdulganieva D. I., Kim Z. F., Grigorovich M. S., Shaposhnik I. I., Koryagina N. A., Seredenin S. B. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3280. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3280. EDN JWUMSA

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТР — тревожные расстройства, ФР — факторы риска.

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения РФ. При этом развитие ССЗ и их течение тесно связано с образом жизни людей и такими факторами риска (ФР), как курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела и ожирение, а также психосоциальными факторами. Коррекция этих модифицируемых факторов позволяет снизить риск ССЗ и смерти от них. Вклад широкой пропаганды здорового образа жизни и коррекции ФР на уровне популяции в снижение смертности от ССЗ составляет от 44 до 60% [1].

В Национальных рекомендациях “Кардиоваскулярная профилактика 2017” существенное внимание уделено популяционной стратегии профилактики ССЗ, различным аспектам здорового образа жизни и важности его соблюдения с самого раннего возраста для сохранения здоровья, консультированию по ФР как у кардиологических больных, так и у здоровых лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском. Особое внимание уделяется психосоциальным факторам, роль которых широко изучена в мире, но в России в течение длительного времени оставалась недооцененной в общей медицинской практике.

В настоящее время установлено, что психосоциальные ФР в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, существенно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают качество их жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения. Кроме того, они выступают в качестве барьеров к модификации образа жизни (с целью коррекции традиционных

ФР) у здоровых лиц, лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и больных ССЗ [1]. Информация о важности выявления психосоциальных ФР и их коррекции представлена в Российских и Европейских клинических рекомендациях (таблица 1).

К психосоциальным факторам, являющимся независимыми ФР развития ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от ССЗ, относятся: низкий социально-экономический статус, острый и хронический стресс, низкая социальная поддержка, враждебность, для некоторых типов личности тревожные и депрессивные состояния [1]. Особую сложность представляет выявление таких пограничных нервно-психических расстройств, как тревожные состояния, что связано с неспецифичностью их психоэмоциональных и соматовегетативных проявлений, стигматизацией психиатрической помощи и недостатком знаний о психических расстройствах среди населения и врачей терапевтических специальностей, а также недостаточной доступностью психиатрической помощи в некоторых регионах РФ.

В настоящее время значительная распространенность тревожных расстройств (ТР) в клинической практике не вызывает сомнений, однако значения этого показателя различаются не только между странами, но и зачастую внутри них, что в определенной степени обусловлено несвоевременным выявлением этих состояний или недостаточным вниманием к данной проблеме со стороны врачей общей практики, которые являются первым звеном обращения любого пациента. В среднем, по обобщенным данным проведенных исследований, распространенность ТР в течение 1 года составляет 12,6-17,2%, а в течение жизни — 14,6-24,9% [2-4]. У пациентов общесоматических учреждений рас-

Таблица 1

Информация о роли психосоциальных ФР в клинических рекомендациях

Клинические рекомендации	Информация о роли психосоциальных ФР
Национальные рекомендации “Кардиоваскулярная профилактика 2017”	Некоторые психосоциальные факторы являются независимыми ФР развития ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от ССЗ. Тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС, кардиальных осложнений и смерти после ИМ. Рекомендовано выявление психосоциальных ФР с помощью стандартизированных опросников (шкалы SCORE, HADS, PHQ-2-9) и их коррекция немедикаментозными, медикаментозными (при тревожных расстройствах легкой степени назначаются бензодиазепиновые транквилизаторы короткими курсами, либо гидроксизин, этифоксин, фабомотизол) и комбинированными методами.
Клинические рекомендации Минздрава России “Стабильная ишемическая болезнь сердца”, 2020г	Стресс, тревога являются главными модифицируемыми ФР развития ИБС. Основой консервативного лечения стабильной ИБС является устранение модифицируемых ФР и комплексная медикаментозная терапия.
Клинические рекомендации Минздрава России “Артериальная гипертензия у взрослых”, 2020г	Психологический стресс, в т.ч. жизненное истощение являются модифицируемыми ФР ССЗ.
Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике, 2021г	Психосоциальный стресс связан с риском развития ССЗ.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation, HADS — The hospital anxiety and depression scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), PHQ — Patient Health Questionnaire.

пространенность отдельных симптомов тревоги, по некоторым данным, составляет 28-76% в зависимости от контингента обследуемых и применяемых диагностических инструментов [5]. Частота психосоматических расстройств с соматизированными и тревожными проявлениями также достаточно высока и колеблется среди населения от 15 до 50%, а в общемедицинской практике — от 30 до 57% [6].

Важное медико-социальное значение ТР и тревоги, как составляющей психосоматической патологии, обусловлено негативным влиянием на течение и прогноз сопутствующей соматической патологии, качество жизни и социальное функционирование пациентов. В значительной степени это определяется длительностью течения подобных пограничных расстройств и склонностью к рецидивированию и прогрессированию, особенно при наличии постоянно действующих психотравмирующих факторов, в качестве которых можно рассматривать наличие хронического соматического заболевания (например, ССЗ).

Для ССЗ характерна особо высокая коморбидность с ТР: при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) их частота может достигать 50-60% [7-10]. По данным проведенной в 2018г всероссийской клинко-эпидемиологической программы КОМЕТА (Клинко-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца), сопутствующая тревожная симптоматика различной степени выраженности присутствовала у 47,2% пациентов с АГ и ИБС [11]. В ходе многоцентрового эпидемиологи-

ческого исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) распространенность тревоги и депрессии у пациентов амбулаторной сети составляла, соответственно, 46,3 и 25,6% от общего количества испытуемых, при этом более чем 1/3 от повышенного уровня этих показателей составляли лица с клинически значимым уровнем выраженности симптомов [12].

Проведенные исследования показывают, что ТР оказывают негативное влияние на течение и прогноз ССЗ [8] (таблица 2). Нарушения, возникающие при ТР, могут приводить к ускорению прогрессирования атеросклероза, повышению тонуса коронарных сосудов, увеличению нестабильности атеросклеротических бляшек, увеличению склонности к тромбообразованию и способствовать утяжелению течения ИБС [13]. Установлена тесная взаимосвязь ТР с кризовым течением АГ, а также с высокой распространенностью гипертрофии левого желудочка и повышенным уровнем катехоламинов в крови [14, 15]. Тревожно-депрессивные расстройства ассоциированы с более значимыми нарушениями суточного профиля артериального давления (АД) в виде недостаточного снижения в ночные часы (non-dipper), более высокими значениями среднесуточных показателей АД по данным суточного мониторирования, большей нагрузкой давлением, вариабельностью АД [15]. Психосоциальные тревожные нарушения могут не только ухудшать течение и прогноз заболевания, но и снижать эффективность антигипертензивной медикаментозной терапии и способствовать прогрессированию гипертонической болезни [16].

Таблица 2

Влияние ТР на механизмы патогенеза ССЗ

Увеличение нестабильности атеросклеротической бляшки, ускорение прогрессирования атеросклероза
Повышение склонности к тромбообразованию
Повышение тонуса коронарных сосудов
Увеличение тяжести течения ИБС
Нарушение суточного профиля АД
Снижение эффективности антигипертензивной терапии и прогрессирование гипертонической болезни
Кризовое течение АГ
Высокая распространенность гипертрофии левого желудочка и повышенный уровень катехоламинов в крови
Повышенная вероятность фатального ИМ
Повышенный риск внезапной сердечной смерти
Снижение приверженности к лечению

Примечание: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда.

В исследовании Framingham Study было показано, что тревога и напряженность являются ФР инфаркта миокарда (ИМ) и ИБС у женщин, а в исследовании Normative Aging study — что хроническая тревога является независимым ФР ИМ у мужчин: при наличии хронического беспокойства, особенно связанного с социальными причинами, отношение рисков (ОР) нефатального ИМ составляет 2,41, фатальных и нефатальных клинических событий, связанных с ИБС — 1,48 [17-19]. Наличие повышенной тревожности повышает вероятность фатального ИМ в 1,9 раза, внезапной смерти — в 4,5 раза [20]. Многофакторный анализ выявил наиболее тесную связь между тревожно-фобическими расстройствами и фатальными клиническими событиями, связанными с ИБС — ОР 2,45-3,77 и, особенно внезапной сердечной смертью — ОР 6,08 [20]. Кроме того, было показано, что повышенный уровень тревоги повышает частоту осложнений острого ИМ (повторного ИМ, ишемии, стойкой желудочковой тахикардии/фибрилляции, смерти) [21].

В Клинических рекомендациях Минздрава России “Стабильная ишемическая болезнь сердца” и “Артериальная гипертензия у взрослых” стресс и тревога указаны как модифицируемые ФР ССЗ. В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике, разработанных Комитетом экспертов в 2017г, указывается, что тревожные состояния являются независимым ФР развития ССЗ и, в частности, ИБС, кардиальных осложнений (отношение шансов (ОШ) 1,7) и смерти после ИМ (ОШ 1,2); эти психосоциальные ФР в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, существенно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают качество их жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения. По данным метаанализа 20 проспективных исследований, включавших ~250 тыс. исходно здоровых лиц, наличие тревожной симптоматики ассоциировалось с повышенным риском последующего развития ИБС и смерти от нее [1].

Таким образом, коррекция психосоциальных факторов, в частности, тревожной симптоматики, с использованием как психотерапии, так и медикаментозного лечения, рекомендована как важная составляющая ведения пациентов с ССЗ. Для фармакотерапии тревожных состояний рекомендовано применение антидепрессантов новых поколений и небензодиазепиновых анксиолитиков, не вызывающих привыкания, в частности, фабомотизола [1].

Фабомотизол является селективным небензодиазепиновым анксиолитиком, оказывающим выраженное противотревожное действие, аналогичное диазепаму, в отношении психических и соматических проявлений тревоги, не сопровождающееся явлениями седации, миорелаксации, когнитивного дефицита, привыкания и зависимости, и, поэтому, может применяться в течение длительного времени [22]. Фабомотизол не вызывает системных побочных эффектов и не взаимодействует с лекарственными препаратами, применяющимися для лечения ССЗ, и может применяться у пациентов с коморбидными ТР и ССЗ [16, 23-31]. Эффективность и безопасность фабомотизола изучены в многочисленных исследованиях и программах клинического наблюдения (> 80 публикаций, с участием >4500 пациентов). Полученные данные подтверждают эффективность фабомотизола при широком спектре ТР, психосоматических и соматоформных расстройств, а также благоприятный профиль безопасности, в т.ч. при длительном применении.

При этом у пациентов с соматическими заболеваниями, на течение которых оказывают влияние психогенные факторы, применение фабомотизола способно приводить к улучшению течения этих заболеваний. Терапевтическая эффективность препарата была подтверждена в ряде клинических исследований у пациентов с ССЗ и сопутствующими тревожными состояниями. В частности, в открытом рандомизированном исследовании у 128 женщин пожилого возраста с гипертонической болезнью II-III стадии назначение фабомотизола позволило бо-

более эффективно снизить клиническое АД, среднесуточные показатели, среднедневные, средненочные, максимальные и минимальные показатели систолического АД, диастолического АД и прессорную нагрузку (индекс времени систолического АД и индекс времени диастолического АД за ночь и день) [16].

В ходе Всероссийской клинико-эпидемиологической программы КОМЕТА [32] применение фабомотизола в течение 6 нед. у 367 пациентов с АГ и ИБС и повышенным уровнем тревоги привело не только к купированию тревожной симптоматики, но и к более быстрой редукции следующих соматических жалоб: боли в области сердца, учащенное сердцебиение, одышка; а также жалоб на головокружение, головные боли, плохой сон, снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость, плохое настроение, раздражительность.

В исследовании с участием 300 пациентов в возрасте 35–80 лет с эссенциальной АГ и повышенным уровнем тревоги длительное курсовое применение фабомотизола (по 30 мг/сут. в течение 4 нед., с повтором курса через каждые 2 мес.) в течение 1,5 лет привело не только к достоверно более выраженному снижению уровня систолического АД (со 165,8 до 130,8 мм рт.ст.), но и к снижению частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым показаниям в 3 раза, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию ССЗ [31].

В ходе рандомизированного сравнительного исследования с участием 145 пациентов с ИБС и АГ при применении фабомотизола отмечается более выраженная динамика соматической патологии по сравнению с контрольной группой, получавшей по требованию феназепам/корвалол/валокордин:

- снижение числа ангинозных приступов в сут.,
- уменьшение количества и продолжительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, наджелудочковых экстрасистол и тахикардии за сут. по данным холтеровского мониторирования,
- достижение контроля АД (меньшие значения среднесуточного, среднедневного и средненочного АД),
- более быстрое развитие антиангинального, антиаритмического и антигипертензивного эффекта.

На фоне применения фабомотизола отмечается также уменьшение числа лекарственных средств, принимаемых в течение дня. Анксиолитический эффект фабомотизола (уменьшение чувства “дрожи во всем теле” и чувства тревоги в сравнении с контрольной группой в 1,3 раза, раздражительности, беспокойства, нарушений сна в 1,4 раза; страха в 1,5 раза), оказывает положительное влияние и на течение сопутствующих заболеваний, что способствует сокращению сроков госпитализации у больных основной группы — $12,1 \pm 0,3$ vs $15,3 \pm 0,5$ сут. в контрольной группе [32].

При длительном применении фабомотизола в течение 26 нед. у пациентов с ССЗ (АГ, ИБС, аритмии) и сопутствующими тревожно-депрессивными

расстройствами отмечается более выраженная положительная динамика редукции соматической патологии по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию: снижение частоты приступов стенокардии/кардиалгий, гипертонических кризов/подъемов АД, эпизодов аритмии, обращений к врачам и повторных госпитализаций (различия статистически значимы) [33].

Таким образом, полученные в исследованиях результаты подтверждают целесообразность применения фабомотизола у пациентов с ССЗ и сопутствующими тревожными состояниями — как для нормализации их психоэмоционального статуса, так и для улучшения течения и прогноза сердечно-сосудистой патологии.

Заключение экспертного совета

1. Доказанный факт влияния ТР на прогноз по основному заболеванию у пациентов с сердечно-сосудистой патологией обуславливает необходимость применения препаратов, направленных на коррекцию психоэмоциональных факторов, на широком популяционном уровне и в ежедневной клинической практике, что представляется важнейшим условием снижения заболеваемости ССЗ, улучшения их течения и прогноза.

2. Особое значение среди психоэмоциональных факторов имеют ТР — психопатологические синдромы при невротических, связанных со стрессом, а также личностных и других более тяжелых психических и психосоматических расстройствах, в связи с доказанным их влиянием на увеличение вероятности фатального ИМ в 1,9 раза, риска внезапной смерти — в 4,5 раза.

3. Принимая во внимание тот факт, что в силу специфической клинической картины ТР больные, прежде всего, обращаются к врачам общей медицинской практики: кардиологам, терапевтам, неврологам и другим специалистам, становится особенно актуальной разработка стандартизированной методики выявления и коррекции психосоциальных факторов в ежедневной клинической практике для снижения заболеваемости ССЗ, улучшения течения и прогноза у пациентов с ССЗ, а также необходимость проведения психиатрами обучающих циклов и конференций для врачей общей практики и терапевтов.

4. Выбор препарата этиотропной терапии должен учитывать соотношение риск/польза, профиль безопасности и противопоказания для каждого пациента с ССЗ.

5. Накопленный опыт клинического применения препарата фабомотизол (Афобазол) позволяет рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с тревогой и ССЗ.

6. В сроки до конца 2022г с целью снижения заболеваемости ССЗ и улучшения течения и прогноза у пациентов с ССЗ рабочей группе экспертов рекомендовано разработать методику выявления

и коррекции психосоциальных факторов в ежедневной клинической практике и создать проект методических рекомендаций.

Литература/References

1. 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. EDN XSLTTF.
2. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry. 2006;51(2):100-13. doi:10.1177/070674370605100206.
3. Davydov AT, Litvintsev SV, Butko DYU, et al. Experience in the diagnosis and treatment of anxiety disorder in the post-stroke period in patients who have suffered an ischemic stroke. Russian Medical Journal. 2008;16(5):266-9. (In Russ.) Давыдов А.Т., Литвинцев С.В., Бутко Д.Ю. и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт. Русский медицинский журнал. 2008;16(5):266-9. EDN THWUAL.
4. Khaustova EA, Bezsheiko VG. Modern ideas about the diagnosis and therapy of anxiety disorders. International Neurological Journal. 2012;2(48):52-60. (In Russ.) Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Современные представления о диагностике и терапии тревожных расстройств. Международный неврологический журнал. 2012;2(48):52-60. EDN OXOABR.
5. Krasnov VN, Dovzhenko TV, Bobrov AE. Anxiety and depressive disorders in patients of the primary medical network. Medical Bulletin. 2010;11(516):9-10. (In Russ.) Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети. Медицинский вестник. 2010;11(516):9-10. EDN VANKRO.
6. Smulevich AB. Psychosomatic disorders in clinical practice. Moscow time: MEDpress-inform. 2019. (In Russ.) Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике. Мск.: МЕДпресс-информ. 2019. ISBN: 978-5-00030-711-3.
7. Belyalov FI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. Therapeutic Archive. 2017;89(8):104-9. (In Russ.) Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(8):104-9. doi:10.17116/terarkh2017898104-109. EDN: ZFDKYH.
8. Pogosova G.V. Anxiety states in cardiac patients: diagnostics and treatment aspects. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):75-80. (In Russ.) Погосова Г.В. Тревожные состояния у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: диагностические и терапевтические аспекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):75-80. EDN ISVYAD.
9. Ibatov AD. The influence of anxiety disorders on the course of coronary heart disease. Russian Medical Journal. 2007;15(20):1443-6. (In Russ.) Ибатов А.Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. Русский медицинский журнал. 2007;15(20):1443-6. EDN UJUAFR.
10. Vanchakova NP. Anxiety disorders in patients with hypertension and coronary heart disease and their correction by tenoten. Polyclinic. 2007;2:56-60. (In Russ.) Ванчакова Н.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и их коррекции тенотеном. Поликлиника. 2007;2:56-60.
11. Pogosova NV, Boitsov SA, Oganov RG, et al. Clinical and epidemiological program for the study of psychosocial risk factors in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COMET): the first results of a Russian multicenter study. Cardiology. 2018;58(9):47-58. (In Russ.) Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология. 2018;58(9):47-58. doi:10.18087/cardio.2018.9.10171.
12. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSAY-RF study). Therapeutic Archive. 2014;86(12):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;86(12):53-60. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
13. Kubzansky LD, Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? J Psychosom Res. 2000;48(4-5):323-37. doi:10.1016/S0022-3999(99)00091-4.
14. Kopylov FYu, Syrkin AL, Drobizhev MYu, et al. Clinical and psychosomatic features of the course of hypertension in conditions of chronic stress. Clinical medicine. 2008;2:23-5. (In Russ.) Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008;2:23-5.
15. Borovkov N, Berdnikova L, Dobrotina I. On the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular diseases. Doctor. 2013;(12):53-8. (In Russ.) Боровков Н., Бердникова Л., Добротина И. О лечении тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Врач. 2013;(12):53-8. EDN RQEDRR.
16. Kalinina SYu, Zhulina NI, Belova AN, Suvorov AV. The effect of the anxiolytic Afobazole on the effectiveness of treatment of hypertension in elderly women. Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. 2009;(4):37-41. (In Russ.) Калинина С.Ю., Жулина Н.И., Белова А.Н., Суворов А.В. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2009;(4):37-41. EDN YPAPHX.
17. Eaker ED, Pinsky J, Castelli WP. Myocardial infarction and coronary death among women: psychosocial predictors from a 20-year follow-up of women in the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1992;135:854-64. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116381.
18. Shen B-J, Avivi YE, Todaro JF, et al. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men. The unique contribution of anxiety among psychologic

- factors. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):113-9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.033.
19. Kubzansky LD, Kawachi I, Spiro A, et al. Is worrying bad for your heart? A prospective study of worry and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Circulation.* 1997;95:818-24. doi:10.1161/01.cir.95.4.818.
20. Starostina EG. Generalized anxiety disorder and symptoms of anxiety in general medical practice. *Russian Medical Journal.* 2004;(22):1277-83. (In Russ.) Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике. *Русский медицинский журнал.* 2004;(22):1277-83.
21. Moser DK. "The rust of life": impact of anxiety on cardiac patients. *Am J Crit Care.* 2007;16(4):361-9.
22. Syunyakov TS, Neznamov GG. Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(8):73-86. (In Russ.) Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. *Терапевтический архив.* 2016;88(8):73-86. doi:10.17116/terarkh20168873-86.
23. Medvedev VE, Trosnova AP, Dobrovolsky AV. Psychopharmacotherapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases: the use of afobazole. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;107(7):25-9. (In Russ.) Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение афобазола. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2007;107(7):25-9.
24. Tatarsky BA, Biserova IN. The use of Afobazole in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Russian Medical Journal.* 2007;(9):760-6. (In Russ.) Татарский Б.А., Бисерова И.Н. Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. *Русский медицинский журнал.* 2007;(9):760-6.
25. Zhidkikh BD, Kolesnikova OE, Barbashina TA, et al. The effect of Afobazole on the quality of life of cardiac patients during inpatient treatment. *Russian Medical Journal.* 2007;15(16):1241-5. (In Russ.) Жидких Б.Д., Колесникова О.Е., Барбашина Т.А. и др. Влияние Афобазола на качество жизни кардиологических больных в процессе стационарного лечения. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(16):1241-5. EDN XIJSKV.
26. Zhidkikh BD. The effectiveness of Afobazole in the treatment of cardiac patients. *Doctor.* 2014;(8):32-7. (In Russ.) Жидких БД. Эффективность Афобазола в лечении кардиологических больных. *Врач.* 2014;(8):32-7. EDN SLJCRH.
27. Podkhomutnikov VM. The use of Afobazole in patients with myocardial infarction. *Consilium medicum. Mental disorders in general medicine.* 2007;2(4):35-6. (In Russ.) Подхомутников В.М. Применение Афобазола у больных с инфарктом миокарда. *Consilium medicum. Психические расстройства в общей медицине.* 2007;2(4):35-6.
28. Petrova NN. Anxiety disorders and their correction in outpatient psychiatric practice. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2011;13(6):30-5. (In Russ.) Петрова Н.Н. Тревожные расстройства и их коррекция в амбулаторной психиатрической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2011;13(6):30-5. EDN OOLVYF.
29. Gorshunova NK, Ukraintseva DN. Treatment of anxiety in patients of older age groups: clinical efficacy of the use of anxiolytics of the non-benzodiazepine series of Afobazole. *Directory of polyclinic doctor.* 2007;(3):70-4. (In Russ.) Горшунова НК, Украинцева ДН. Лечение тревоги у пациентов старших возрастных групп: клиническая эффективность применения анксиолитика небензодиазепинового ряда Афобазола. *Справочник поликлинического врача.* 2007;(3):70-4. EDN TTMVWD.
30. Svishchenko EP. Experience of using the drug Afobazole in patients with hypertension and panic attacks. *Internal medicine.* 2008;4(10). (In Russ.) Свищенко Е.П. Опыт применения препарата Афобазол у пациентов с гипертонической болезнью и паническими атаками. *Внутренняя медицина.* 2008;4(10).
31. Chumakova EA, Garonova NI, Berezina TN. Afobazole effectiveness in the complex treatment of patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(2):89-95. (In Russ.) Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):89-95. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-89-95.
32. Melnik MG, Kanorsky SG, Bogdanova OA, Trubchaninova SA. Evaluation of short-term effects of Afobazole in geriatric patients with combined psychosomatic diseases. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2014;16(4):46-51. (In Russ.) Мельник М.Г., Канорский С.Г., Богочанова О.А., Трубчаннинова С.А. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у гериатрических больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2014;16(4):46-51. EDN SQLGDF.
33. Medvedev VE. Therapy of anxiety-depressive disorders in patients with therapeutic profile. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2015;17(1):22-30. (In Russ.) Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015;17(1):22-30. EDN TRPYIL.

Альтернативные сосудистые доступы в условиях электрофизиологических операционных: фокус на качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде

Абдуллаев А. М., Давтян К. В., Харлап М. С.

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

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, заболеваемость которой увеличивается параллельно с прогрессирующим старением населения. Фибрилляция предсердий ухудшает прогноз пациентов и значительно снижает качество жизни. Совершенствование технических и методических аспектов катетерных процедур приводит к их широкому внедрению в клиническую практику как с целью профилактики эмболических осложнений, так и в тактике контроля ритма. Необходимость обеспечения доступов к магистральным сосудам, чаще к бедренным венам, использование интродьюсеров большого диаметра, а также агрессивных режимов антитромботической терапии в послеоперационном периоде выводит на первый план локальные осложнения катетерных процедур и диктует необходимость сохранения пациентами горизонтального положения тела для достижения стабильного гемостаза. Использование ультразвуковой визуализации позволяет снизить количество сосудистых осложнений до минимальных значений. Однако длительная иммобилизация нередко ведет к развитию болевого синдрома в спине, задержке мочеиспускания, развитию инфекционных осложнений, что больше выражено в популяции пациентов старшего возраста. С целью снижения времени иммобилизации были разработано множество систем для гемостаза, не лишенных недостатков и требующих дополнительных расходов на лечение пациента. В этой связи разработка и внедрение в клиническую практику новых видов сосудистого доступа для улучшения качества жизни в раннем послеоперационном

периоде видится актуальным. С данной целью проводится рандомизированное исследование, в котором сравниваются эффективность и безопасность дистального бедренного доступа, позволяющего активизировать пациентов в наиболее ранние сроки после операции.
Ключевые слова: фибрилляция предсердий, качество жизни, катетерная абляция, радиочастотная абляция, криобаллонная изоляция устьев легочных вен, имплантация окклюдизирующего устройства ушка левого предсердия, антикоагулянтная терапия, ультразвуковое исследование, сосудистые осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/12-2021

Рецензия получена 22/01-2022

Принята к публикации 28/02-2022



Для цитирования: Абдуллаев А. М., Давтян К. В., Харлап М. С. Альтернативные сосудистые доступы в условиях электрофизиологических операционных: фокус на качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3159. doi:10.15829/1728-8800-2022-3159. EDN EIXEDE

Alternative vascular accesses in electrophysiological operating rooms: focus on the quality of life in the early postoperative period

Abdullaev A. M., Davtyan K. V., Kharlap M. S.

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

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, the incidence of which increases in parallel with the progressive aging of the population. Atrial fibrillation worsens the prognosis of patients and significantly reduces the quality of life. Improvement of the technical and methodological aspects of catheter procedures leads to their widespread introduction into clinical practice both for the prevention of embolic events and for rhythm control. The need to provide access to the main vessels, more often to the femoral veins, the use of large bore introducers, as well as aggressive regimens of antithrombotic therapy in the postoperative

period, bring to the fore local complications of catheter procedures and necessitates to maintain a horizontal position to achieve stable hemostasis. The use of ultrasound imaging can significantly reduce the number of vascular events. However, long-term immobilization often leads to back pain, urinary retention, and infectious complications, which is more pronounced in the older patient population. In order to reduce the immobilization time, many hemostasis systems have been developed, which have disadvantages and require additional costs for the treatment of patients. In this regard, the development

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: abdullaevaslanm@mail.ru

Тел.: +7 (903) 480-53-00

[Абдуллаев А. М. — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0001-6624-046X, Давтян К. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857].

and introduction into clinical practice of novel vascular access types to improve the quality of life in the early postoperative period seems relevant. For this purpose, a randomized study is conducted, which compares the efficacy and safety of the distal femoral access, which makes it possible to activate patients as soon as possible after surgery. **Keywords:** atrial fibrillation, quality of life, catheter ablation, radiofrequency ablation, cryoballoon pulmonary vein isolation, left atrial appendage occlusion, anticoagulant therapy, ultrasound, vascular complications.

Relationships and Activities: none.

Abdullaev A. M.* ORCID: 0000-0001-6624-046X, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

*Corresponding author:
abdullaevaslanm@mail.ru

Received: 13/12-2021

Revision Received: 22/01-2022

Accepted: 28/02-2022

For citation: Abdullaev A. M., Davtyan K. V., Kharlap M. S. Alternative vascular accesses in electrophysiological operating rooms: focus on the quality of life in the early postoperative period. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3159. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3159. EDN EIXEDE

ДИ — доверительный интервал, КЖ — качество жизни, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, РР — относительный риск (relative risk).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Фибрилляция предсердий — наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, характеризующееся прогрессирующей заболеваемостью.
- Катетерные методы лечения прочно утвердили позиции во всех стратегиях ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.
- Использование ультразвуковой диагностики при сосудистых доступах позволяет значительно уменьшить количество локальных осложнений.

Что добавляют полученные результаты?

- Качество жизни (КЖ) пациентов следует рассматривать также в свете особенностей раннего послеоперационного периода.
- Необходимость в послеоперационной иммобилизации — основной фактор ухудшения КЖ.
- Ранняя активизация пациентов позволяет улучшить КЖ пациентов.
- Дистальный бедренный венозный доступ — безопасный и эффективный вид доступа, не требующий дополнительных экономических затрат.

Key messages

What is already known about the subject?

- Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia characterized by progressive morbidity.
- Catheter procedures are established in all strategies for managing patients with atrial fibrillation.
- The use of ultrasound diagnostics in vascular access can significantly reduce the number of local complications.

What might this study add?

- Quality of life (QoL) of patients should also be regarded under the aspect of early postoperative characteristics of the period.
- The need for postoperative immobilization is the main factor in worsening QoL.
- Early activation of patients improves the quality of life of patients.
- Distal femoral venous access is a safe and effective approach that does not require additional economic costs.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) характеризуется хаотичной электрической активацией предсердного миокарда, приводящей к снижению его механической работы, и является самым распространенным нарушением сердечного ритма [1, 2]. Наибольшая заболеваемость фиксируется у лиц с существующей кардиоваскулярной патологией: гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и т.д. [3]. Отмечается глобальный рост заболеваемости ФП, связанный со старением населения, улучшенной диагностикой, в т.ч. и бессимптомных форм, совершенствованием методов профилактики и лечения фоновой кардиоваскуляр-

ной патологии, а также лучшей выживаемостью пациентов с уже установленным диагнозом [4].

ФП приводит к значительному снижению качества жизни (КЖ) пациентов, увеличению количества госпитализаций и ухудшению прогноза для жизни [5-7]. С данным фактом связана большая нагрузка на систему здравоохранения: прямые затраты на лечение ФП и связанных с ней осложнений в Великобритании составляют до 1% от общих расходов на здравоохранение, а в США в 2008г они составили от 6 до 26 млрд долларов [8, 9].

Динамика заболеваемости в РФ мало отличается от общемировой. По данным за 2010г заболеваемость ФП составляла 1766 на 100 тыс. населения, тогда как за 2017г — 2536 на 100 тыс.

населения, что говорит о 44% увеличении распространенности аритмии [10].

Улучшения КЖ добиваются методами восстановления синусового ритма и профилактики рецидивов ФП, а улучшения прогноза — посредством профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом хирургические методики занимают передовые позиции в обеих стратегиях.

Целью обзора является анализ места катетерных технологий в терапии ФП, локальных осложнений и стратегий их уменьшения, а также их влияния на КЖ пациентов, особенно в раннем послеоперационном периоде.

Методологические подходы

За период 2001 — декабрь 2021гг выполнен поиск и анализ отечественных и зарубежных баз публикаций с помощью электронных баз данных: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, РИНЦ. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: “atrial fibrillation”, “catheter ablation”, “radiofrequency ablation”, “cryoablation”, “complication of catheter ablation”, “ultrasound-guided puncture”, “US-guided puncture of femoral vein”. Поиск охватывал все публикации по анализируемой теме до декабря 2021г.

Катетерные методики в терапии ФП

В настоящее время катетерные методики, в частности процедуры по изоляции легочных вен, приобрели статус золотого стандарта в тактике контроля ритма сердца, значительно превосходя медикаментозную терапию по данным рандомизированных исследований [11, 12], а также потенциально могут улучшить прогноз, особенно в группе пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка [13].

С точки зрения уменьшения количества системных эмболий, в частности, острых нарушений мозгового кровообращения, методы эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия не уступают терапии оральными антикоагулянтами и обладают экономическими преимуществами в отдаленной перспективе [14, 15].

Постоянный прогресс в технических и методических аспектах катетерных процедур ведет к их широкому распространению, а значит, и увеличению количества процедур, выполняемых ежегодно, в т.ч. среди пациентов старших возрастных групп, обладающих большей полиморбидностью, где и наблюдается наибольшая заболеваемость ФП. Однако хирургические методики не лишены потенциальных осложнений.

Катетерные вмешательства при ФП — сосудистые осложнения и методы их редукции

Статистика осложнений может меняться в зависимости от критериев учета в разных клиниках и странах, зависит от типа исследования, опыта выполняющего центра и оператора, типа вмешатель-

ства, характеристик включенных пациентов, года выполнения исследования и т.д. [12, 16].

В 2013г опубликованы результаты метаанализа осложнений катетерных процедур, включившего 83236 пациентов. По данным работы, общее количество осложнений составило 2,4%, причем отмечена высокая гетерогенность результатов среди включенных работ — наименьший процент фиксируется в крупных рандомизированных исследованиях, что обусловлено участием центров с большим стажем [12]. В метаанализе, оценивающем исходы абляции ФП, наибольшая частота осложнений зафиксирована в центрах, выполняющих <50 процедур ежегодно [17].

Необходимость доступа к сосудистым магистралям, использование большого количества интродьюсеров, агрессивных режимов интра- и постоперационной антикоагулянтной терапии выводят на первый план локальные осложнения катетерных процедур, наблюдающиеся, в среднем, в 3-7% случаев.

В рандомизированном исследовании CABANA (The Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) сосудистые осложнения наблюдались у 3,9% пациентов основной группы: 23 гематомы, 11 псевдоаневризмы, 4 пневмоторакса и 1 инфекционное осложнение [18]. По данным испанского регистра интервенционных катетерных процедур сосудистые проблемы имели место у 3% пациентов [19]. В итальянском национальном многоцентровом регистре — у 1,2%: 10 псевдоаневризм и 3 случая артериовенозных фистул [20].

Проведенный анализ базы данных интервенционных процедур, выполненных в Германии, продемонстрировал частоту сосудистых осложнений, в среднем, ~7% в группе изоляции устьев легочных вен [21]. Из 517 пациентов, прооперированных в институте Джона Хопкинса, сосудистые осложнения наблюдались у 11, причем в 4 случаях потребовалось хирургическое лечение [22].

В структуре осложнений катетерных процедур в США сосудистые занимают второе место [23]. Данные осложнения увеличивают сроки госпитализации пациентов, диктуют необходимость проведения дополнительных диагностических и лечебных мероприятий, что еще больше увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [24].

К основным факторам риска относятся пожилой возраст и ассоциированная с ним коморбидность, пол, процедурные особенности, связанные со стратегиями сосудистого доступа, количеством использованных интродьюсеров, их диаметром и режимом антитромботической терапии [23-25].

Вариабельность топографо-анатомических взаимоотношений сосудов бедренного треугольника, а именно степень перекрытия артерии веной и расположение вены относительно длинной оси арте-

рии, часто приводит к сложностям при доступе, который классически выполняется медиальнее пульсации артерии.

Широкое внедрение методов интраоперационной ультразвуковой (УЗИ) визуализации позволило значительно улучшить результаты катетерных процедур, т.к. дает возможность оценить взаимоотношение сосудов, выбрать удобную точку доступа и в реальном времени отслеживать направление пункционной иглы.

По данным исследования ULTRA-FAST (ULTRAsound-guided Femoral vein Accessibility, Safety and Time), включившим 319 пациентов, направленных на катетерное лечение ФП, использование УЗИ-ассистированной пункции привело к статистически значимому уменьшению времени — 288 vs 369 сек ($p < 0,001$), количества непреднамеренных артериальных пункций — $0,07 \pm 0,38$ vs $0,25 \pm 0,51$ ($p < 0,001$), а также успешности канюляции. Однако отличий по сосудистым осложнениям отмечено не было, что связано с низкой частотой, малым объемом выборки исследования и участием центров и операторов с большим опытом [26].

Проведенный метаанализ 9 исследований, сравнивающих доступ, основанный на анатомических ориентирах, с УЗИ-ассистированной пункцией, продемонстрировал 71% снижение относительного риска гематом, артериовенозных фистул и псевдоаневризм — относительный риск (relative risk, RR) = 0,39, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,17-0,51 ($p < 0,0001$). Также отмечалось снижение количества непреднамеренных артериальных пункций — с 19,7 до 5,93%, RR=0,31, 95% ДИ: 0,17-0,58 ($p = 0,0003$), снижение времени, необходимого для обеспечения сосудистого доступа — в среднем, на -92,1 сек, 95% ДИ: -142,12 — -42,07 ($p = 0,0003$), и частоты болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде — 22,22 vs 13,04%, RR=0,41, 95% ДИ: 0,41-0,79 ($p = 0,0008$) [27].

В настоящее время сосудистый доступ с использованием УЗИ-навигации является стандартом катетерных процедур, в т.ч. направленных на терапию ФП [28].

КЖ пациентов в раннем послеоперационном периоде

Как правило, в фокусе КЖ пациентов с ФП и влиянии на него катетерных вмешательств, наибольшее внимание уделено рецидивам нарушений ритма сердца. При этом непосредственно госпитальный этап, а именно первые сутки послеоперационного периода, связаны с наибольшим стрессом для пациентов, не получая должного освещения в исследованиях. Обусловлено это как с обеспокоенностью по поводу оперативного вмешательства, так и с особенностями ведения пациентов непосредственно после катетерных процедур — необходимостью соблюдения особого режима, в первую очередь режима активности, связанного с оперативным вмешательством.

Во всех представленных выше работах доступ к бедренной вене осуществлялся в непосредственной близости к паховой складке — в проксимальном отделе бедренного треугольника. Исторически выбор проксимального доступа обусловлен связанными факторами: удобством оценки анатомических ориентиров и отсутствием широкого внедрения УЗИ. Данная локализация пункции требует иммобилизации пациентов в течение не < 8 ч, а попытки более ранней активизации пациентов приводили к увеличению риска геморрагических событий. В этой связи 6-8 ч считаются минимально необходимым временем для обеспечения стабильного гемостаза [29]. Время может меняться в зависимости от диаметра используемых интродьюсеров, их количества и на сегодняшний день окончательно не определено и оставлено на усмотрение внутренних протоколов клиники.

Длительная иммобилизация, особенно в группе пациентов старшей возрастной группы, часто ведет к развитию болевого синдрома в спине, нижних конечностях, сложностям при мочеиспускании, особенно у мужчин, а близость точки доступа к паховой области чревато развитием локальных инфекционных осложнений и кровотечений в клетчаточные пространства таза и брюшинной области.

Развитие болевого синдрома различной локализации в послеоперационном периоде обуславливает эмоциональный дискомфорт, имеет негативный иммунный эффект и может увеличить сроки пребывания пациентов в условиях стационара [30]. В этой связи адекватная анальгезия является краеугольным камнем послеоперационного ведения пациентов. Впервые данный вопрос был изучен в проспективном исследовании под руководством Kerstin Bode. По данным работы, 61 из 102 включенных пациентов сообщали о развитии болевого синдрома, 44% случаев которого приходилось на боль в спине; а 90% требовало активной терапии анальгетиками [31]. Нестероидные противовоспалительные средства являются препаратами выбора для купирования болевого синдрома, однако увеличивают риски острого почечного повреждения, гастропатий и геморрагических событий, что особенно часто проявляется в старшей возрастной группе [32].

Кроме того, периоперационная инфузионная поддержка часто приводит к перегрузке объемом и требует обеспечения удобных условий для эвакуации мочи, нередко достигаемых катетеризацией мочевого пузыря, что также вызывает опасения в фокусе осложнений, особенно среди мужчин [33]. Минимизация выполняемых катетеризаций может снизить риски развития мочеполовой инфекции и травматических повреждений мочевыводящих путей, следовательно, уменьшить гематурию, дизурию, частоту стриктур мочеиспускательного канала [34]. В проспективном рандомизированном исследовании,

Группой из онкологического центра университетской клиники Уханя проведено сравнение размещения центральной венозной линии методом пункции поверхностной бедренной вены в средней трети бедра с использованием поверхностных вен верхних конечностей у пациентов с синдромом верхней полой вены. В обеих группах доступ осуществлялся с использованием УЗИ-навигации. Значимых различий по времени и успехе с первой попытки не было ($p>0,05$). По количеству инфекционных ($\chi^2=0,72$, $p>0,05$) и тромботических осложнений ($\chi^2=0,28$, $p>0,05$) группы значимо не различались [39, 40].

Влияние катетерных процедур при ФП на КЖ пациентов должно быть рассмотрено не только в свете уменьшения эпизодов аритмии, но также в свете КЖ пациентов на раннем госпитальном этапе и влиянии на него различных протоколов послеоперационного ведения. В большей степени это связано с длительной иммобилизацией пациентов, необходимой в свете геморрагических осложнений, при стандартном доступе. Однако при широком распространении интраоперационной УЗИ-визуализации дистальная пункция бедренной вены, позволяющая активизировать пациентов в кратчайшие сроки без дополнительных экономических затрат, может служить альтернативным методом доступа.

В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России проводится открытое одноцентровое рандомизированное исследование, в котором стандартный доступ сравнивается с дистальной пункцией бедренной вены. Методика данного доступа нами запатентована (Патент на изобретение № 2748776, также подана заявка в Евразийское патентное бюро). Исследование выполняется в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской Декларации и было одобрено локальным Этическим комитетом. До включения в исследование все участники подписывают информированное согласие.

В исследовании будет проверена гипотеза о сопоставимости стандартного доступа и дистальной бедренной венозной пункции по безопасности и эффективности.

Первичная конечная точка эффективности включает количество непреднамеренных артериальных пункций в процессе доступа, успех при пункции с первой попытки, успех процедуры, необходимость в повторном гемостазе. Первичная конечная точка безопасности включает количество локальных осложнений (гематомы, артериовенозные фистулы, псевдоаневризмы, кровотечения по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Ко вторичной конечной точке относятся время на пункцию, КЖ пациентов, необходимость в катетеризации мочевого пузыря, терапии анальгетиками.

В исследование включаются пациенты >18 лет с ФП, госпитализированные для проведения пер-

вичной катетерной изоляции устьев легочных вен методом криобаллонной аблации и/или имплантации окклюдизирующих устройств ушка левого предсердия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Перед процедурой используется тактика прерывания антикоагулянтной терапии. До операции выполняется дуплексное исследование бедренных сосудов для исключения предсуществующих аномалий строения и тромбозов глубоких вен нижних конечностей, а также разделение области бедра на три сегмента — проксимальный, дистальный и средний. По усмотрению оператора и предпочтению пациента, либо посредством чреспищеводной эхокардиографии, либо компьютерной томографии левого предсердия с контрастированием до процедуры исключается тромбоз ушка левого предсердия.

Пункция бедренных вен выполняется под ультразвуковым контролем в режиме реального времени в положении по длинной (in-plane) и короткой оси (of-plane) бедренной вены. При выполнении дистального доступа пункция осуществляется ниже линии, разделяющей средний и проксимальный сегменты, на расстоянии не <10 см от паховой складки. При стандартном доступе — в проксимальном отделе бедренного треугольника до бифуркации общей бедренной вены на поверхностную и глубокую. Подтверждение нахождения иглы в просвете бедренной вены проводится аспирационной пробой с последующим проведением гидов-проводников и установлением интродьюсеров.

После удаления интродьюсеров выполняется мануальный компрессионный гемостаз в течение 10 мин, далее на области канюляции накладываются давящие повязки. После исключения перикардального выпота возобновляется прием прямых оральных антикоагулянтов в группе криобаллонной аблации и двойной дезагрегантной терапии в группе окклюдизирующих устройств ушка левого предсердия.

Интраоперационно фиксируются данные о топографо-анатомических взаимоотношениях сосудов, времени, необходимом для доступа, количестве непреднамеренных артериальных пункций, диаметре использованных интродьюсеров и их количестве.

Иммобилизация пациентов контрольной группы проводится в течение не <12 ч, тогда как пациенты основной группы активизируются в течение 4 ч после процедуры.

После удаления давящих повязок для исключения тромбоза глубоких вен и послеоперационных осложнений выполняется дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей.

КЖ пациентов и интенсивность болевого синдрома оцениваются непосредственно перед процедурой и после удаления давящих повязок. Оценка интенсивности болевого синдрома выполняется посредством визуальной аналоговой шкалы, пред-

ставляющей собой отрезок прямой линии длиной в 10 см с делениями от 0 до 10, где за 0 принимается отсутствие болевых ощущений, а за 10 — невыносимая боль. Для оценки КЖ используется русскоязычная версия опросника EQ-5D-5L (EuroQOL), представляющее собой модифицированную в 2009г версию опросника EQ-5D-3L. Международным обществом по изучению качества жизни разрешено его использование в исследованиях без согласования с разработчиками. Опросник состоит из двух частей. Первая содержит оценку здоровья по пяти направлениям (подвижность, уход за собой, способность к выполнению повседневной деятельности, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) и позволяет оценивать каждый раздел по 5-балльной шкале: 1 принимается за отсутствие проблемы, 5 — за крайнюю степень выраженности. Вторая часть представляет собой визуальную аналоговую шкалу в виде 20-см градуированной линии, на которой за 0 принимается максимально плохое состояние здоровья, а за 100 — максимально хорошее. Выбор данных опросников заключается в удобстве и простоте их использования, а также в валидации в подобных работах.

Количество использованных анальгетиков, назначенных по поводу болевого синдрома в спине и в зоне канюляции, их эффективность, необходимость в проведении катетеризации мочевого пузыря, количество инфекционных осложнений и геморрагических осложнений, требующих гемотрансфузии или повторных хирургических вмешательств, необходимость в выполнении повторной мануальной компрессии для достижения гемостаза, а также прерывания в приёме антикоагулянтной терапии будет сравниваться между группами.

Литература/References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21. doi:10.1136/heart.86.5.516.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
3. Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1323-4. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
4. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, et al. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community Renate. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
5. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119(5):448.e1-19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057.
6. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial

Через 28 дней после вмешательства проводится телефонный опрос пациентов для оценки поздних осложнений.

Впервые данный доступ применяется в условиях электрофизиологических операционных.

Заключение

Катетерные технологии занимают прочные позиции во всех стратегиях ведения пациентов с ФП. Сосудистые осложнения преобладают в общей структуре осложнений катетерных процедур, а внедрение УЗИ-ассистированных доступов позволяет значительно повысить безопасность операции. Тем не менее, стандартная локализация доступа в проксимальном сегменте бедренного треугольника требует длительной иммобилизации пациентов, что приводит к значительному снижению КЖ за счет развития болевого синдрома, необходимости в катетеризации мочевого пузыря и т.д. С учетом расширения показаний к катетерным процедурам, в т.ч. включения пациентов старших возрастных групп, проблема КЖ в раннем послеоперационном периоде оказывается еще более актуальной. Данному вопросу не уделялось должного внимания в клинических исследованиях. В связи с этим в настоящее время необходим поиск путей ранней активизации пациентов, в т.ч. исследование новых областей сосудистого доступа, не уступающих классическим с точки зрения безопасности и удобства для проведения процедуры. Одним из них может стать дистальная пункция бедренной вены, позволяющая активизировать пациентов в наиболее ранние сроки без дополнительных экономических затрат.

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

- fibrillation 1995-2008: A Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64. doi:10.1016/S0002-9343(02)01236-6.
8. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic: An economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286-92. doi: 10.1136/hrt.2002.008748.
9. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165.
10. Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;(92):42-8. (In Russ.) Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). *Вестник*

- аритмологии. 2018;(92):42-8. doi:10.25760/VA-2018-92-42-48.
11. Asad ZUIA, Yousif A, Khan MS, et al. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ: Arrhythmia Electrophysiol.* 2019;12(9):1-13. doi:10.1161/CIRCEP.119.007414.
12. Imberti JF, Ding WY, Kotalczyk A, et al. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021;107(20):1630-6. doi:10.1136/heartjnl-2021-319496.
13. Richter S, Di Biase L, Hindricks G. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J.* 2019;40(8):663-72. doi:10.1093/eurheartj/ehy778.
14. Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: Multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention.* 2016;11(10):1170-9. doi:10.4244/EIJY15M01_06.
15. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVALE and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2964-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021.
16. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2005;111:1100-5. doi:10.1161/01.CIR.0000157153.30978.67.
17. Tonchev IR, Nam MCY, Gorelik A, et al. Relationship between procedural volume and complication rates for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *EP Europace.* 2021;23(7):1024-32. doi:10.1093/europace/euaa415.
18. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA — J Am Med Assoc.* 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
19. Ibáñez Criado JL, Quesada A, Cózar R, et al. Spanish Catheter Ablation Registry. 18th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2018). *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(12):1031-42. doi:10.1016/j.rec.2019.08.005.
20. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: A multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm.* 2007;4(10):1265-71. doi:10.1016/j.hrthm.2007.06.016.
21. Samuel M, Abrahamowicz M, Joza J, et al. Population-level evaluation of complications after catheter ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(12):2678-85. doi:10.1111/jce.14202.
22. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: Incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(6):627-31. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01181.x.
23. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: Analysis of 93 801 procedures. *Circulation.* 2013;128(19):2104-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003862.
24. De Greef Y, Ströker E, Schwagten B, et al. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: Predictors and comparison between four different ablation techniques: Results from the Middelheim PVI-registry. *Europace.* 2018;20(8):1279-86. doi:10.1093/europace/eux233.
25. Ha ACT, Wijesundera HC, Birnie DH, et al. Real-world outcomes, complications, and cost of catheter-based ablation for atrial fibrillation: An update. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(1):47-52. doi:10.1097/HCO.0000000000000348.
26. Yamagata K, Wichterle D, Roubíček T, et al. Ultrasound-guided versus conventional femoral venipuncture for catheter ablation of atrial fibrillation: A multicentre randomized efficacy and safety trial (ULTRA-FAST trial). *Europace.* 2018;20(7):1107-14. doi:10.1093/europace/eux175.
27. Kupó P, Pap R, Sághy L, et al. Ultrasound guidance for femoral venous access in electrophysiology procedures — systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;59(2):407-14. doi:10.1007/s10840-019-00683-z.
28. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018;20(1):157-208. doi:10.1093/europace/eux275.
29. Arai H, Mizukami A, Hanyu Y, et al. Risk factors for venous bleeding complication at the femoral puncture site after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* 2020;36(4):678-84. doi:10.1002/joa3.12378.
30. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90(1-2):191-9. doi:10.1016/S0304-3959(00)00403-6.
31. Bode K, Breithardt OA, Kreuzhuber M, et al. Patient discomfort following catheter ablation and rhythm device surgery. *Europace.* 2015;17(7):1129-35. doi:10.1093/europace/euu325.
32. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-50. doi:10.14336/AD.2017.0306.
33. Lehman AB, Ahmed AS, Patel PJ. Avoiding urinary catheterization in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *J Atr Fibrillation.* 2020;12(4):4-7. doi:10.4022/jafib.2221.
34. Kashefi C, Messer K, Barden R, et al. Incidence and Prevention of Iatrogenic Urethral Injuries. *J Urol.* 2008;179(6):2254-8. doi:10.1016/j.juro.2008.01.108.
35. Cluckey A, Perino AC, Fan J, et al. Urinary tract infection after catheter ablation of atrial fibrillation. *PACE — Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(7):951-8. doi:10.1111/pace.13738.
36. Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. Postoperative Urinary Retention. *Anesthesiology.* 2009;110:1139-57. doi:10.1097/ALN.0b013e31819f7aea.
37. Mohanty S, Trivedi C, Beheiry S, et al. Venous access-site closure with vascular closure device vs. manual compression in patients undergoing catheter ablation or left atrial appendage occlusion under uninterrupted anticoagulation: A multicentre experience on efficacy and complications. *Europace.* 2019;21(7):1048-54. doi:10.1093/europace/euz004.
38. Richter RP, Law MA, Borasino S, et al. Distal Superficial Femoral Vein Cannulation for Peripherally Inserted Central Catheter Placement in Infants with Cardiac Disease. *Congenit Heart Dis.* 2016;11(6):733-40. doi:10.1177/11297298211011867.
39. Wan Y, Chu Y, Qiu Y, et al. The feasibility and safety of PICCs accessed via the superficial femoral vein in patients with superior vena cava syndrome. *J Vasc Access.* 2018;19(1):34-9. doi:10.5301/jva.5000810.
40. Zhao L, Cao X, Wang Y. Cannulation of the superficial femoral vein at mid-thigh when catheterization of the superior vena cava system is contraindicated. *J Vasc Access.* 2020;21(4):524-8. doi:10.1177/1129729819896473.

Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований

Навасардян А. Р.¹, Марцевич С. Ю.²

¹АО «Байер». Москва; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Важность проведения качественных рандомизированных контролируемых исследований на современном этапе развития медицины сложно переоценить. Каждое такое исследование пытается дать ответ на конкретный клинический вопрос. Для этого необходимо заранее задать показатель достижения конкретного результата за определенный период времени. Этим показателем является конечная точка (КТ) исследования, т.е. тот или иной исход заболевания или изменение лабораторных и функциональных показателей организма. Ее выбор напрямую влияет на предполагаемый дизайн и на объем выборки исследования. В статье приведена классификация и иерархия КТ (в зависимости от цели), описаны особенности и ограничения применения важных клинических исходов и суррогатных показателей. Описаны причины, почему широкое распространение в кардиологических исследованиях получили именно комбинированные КТ. Отдельного внимания заслуживает интерпретация КТ в рамках вторичного анализа, положительный результат которых можно оценить только в том случае, если будет продемонстрирован эффект лечения по первичному показателю эффективности или безопасности. Текущий обзор дополнен клиническими примерами исследований, выполненных в кардиологии.

Ключевые слова: конечные точки, первичные конечные точки, вторичные конечные точки, комбинированные конечные точки,

суррогатные конечные точки, жесткие конечные точки, остаточный кардиоваскулярный риск.

Отношения и деятельность. Навасардян А. Р. является руководителем региональных медицинских советников в компании АО «Байер». Данный факт не оказал влияния на содержание публикации, все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 09/08-2021

Рецензия получена 02/09-2021

Принята к публикации 06/04-2022



Для цитирования: Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю. Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3243. doi:10.15829/1728-8800-2022-3243. EDN EXNOOK

Endpoints: types, selection, interpretation of the results obtained on the example of cardiology studies

Navasardyan A. R.¹, Martsevich S. Yu.²

¹AO Bayer. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The importance of high-quality randomized controlled trials cannot be overemphasized. Each such study attempts to answer a specific clinical question. To do this, it is necessary to determine in advance the indicator of achievement of a specific result for a certain period of time. This indicator is the endpoint (EP) of the study, i.e. one or another outcome of the disease or a change in the laboratory and functional characteristics. Its choice directly affects the intended design and sample size of the study. The article provides a classification and hierarchy of EPs (depending on the purpose), describes the features and limitations of the use of important clinical outcomes and surrogate indicators. The reasons why composite EPs are widely used in cardiology studies are described. Special attention should be paid to EP interpretation within secondary analysis, a positive result of which can only be assessed if a treatment effect is demonstrated in terms of the primary indicator of efficacy or safety.

The current review is supplemented by clinical examples of cardiology studies.

Keywords: endpoints, primary endpoints, secondary endpoints, composite endpoints, surrogate endpoints, hard endpoints, residual cardiovascular risk.

Relationships and Activities. Navasardyan A. R. is the head of regional medical science liaisons at AO Bayer. This fact did not affect the content of the publication. All authors declare no potential conflict of interest.

Navasardyan A. R.* ORCID: 0000-0002-4022-2981, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Corresponding author: bk_nar@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bk_nar@mail.ru

Тел.: +7 (926) 558-38-81

[Навасардян А. Р. — к.м.н., руководитель группы региональных медицинских советников компании, ORCID: 0000-0002-4022-2981, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

Received: 09/08-2021
Revision Received: 02/09-2021
Accepted: 06/04-2022

of cardiology studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3243. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3243. EDN EXNOOK

For citation: Navasardyan A. R., Martsevich S. Yu. Endpoints: types, selection, interpretation of the results obtained on the example

АД — артериальное давление, ЗНО — злокачественные новообразования, КТ — конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — лекарственный препарат, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — бета-адреноблокаторы, ELITE — Evaluation of Losartan in the Elderly Study.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Для препаратов, влияющих на сердечно-сосудистые исходы, важно иметь исследования с жесткими конечными точками (КТ).
- КТ исследования — это всегда достижение конкретного результата за конкретный промежуток времени.
- Выбор КТ напрямую влияет на предполагаемый дизайн и на объем выборки исследования.

Что добавляют результаты исследования?

- С точки зрения статистических методов каждый из компонентов комбинированной КТ имеет одинаковую значимость.
- Суррогатные КТ должны иметь уровень необходимого изменения и стойкость достижения эффекта за конкретный промежуток времени.
- Результат, полученный по вторичным КТ, может лишь дополнить полученную информацию по первичному исходу, улучшить понимание механизма действия лекарственного препарата и сформировать гипотезу для дальнейших исследований.

Key messages

What is already known about the subject?

- Drugs affecting cardiovascular outcomes requires studies with hard endpoints (EPs).
- Study EPs are always the achievement of a specific result for a specific period of time.
- The choice of EPs directly affects the intended design and sample size of the study.

What might this study add?

- From the point of view of statistical methods, each of the components of composite EP has the same significance.
- Surrogate EPs must have the level of required change and persistence of effect achievement over a specific period of time.
- Secondary EPs can only supplement the information obtained on the primary outcome, improve understanding of the mechanism of action and form a hypothesis for further research.

Введение

За последние 30-40 лет медицинская наука претерпела значительные изменения. За этот период в кардиологии стали апробироваться новые подходы к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Появились новые классы препаратов, влияющих на исходы заболевания. Во многом это было достигнуто за счет проведения крупных эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Проведение РКИ, где использовали плацебо или сравнение с принятым стандартом лечения, легло в основу принципа медицины, основанной на доказательствах (evidence based medicine).

Первым классическим РКИ считается исследование, посвященное изучению стрептомицина у больных туберкулезом — The British Streptomycin Trial in Tuberculosis, 1946г. Количество включенных в это исследование определяли не расчетом объема выборки, а количеством исследуемого препарата,

участники не подписывали форму информированного согласия, проводили его не по правилам GCP (Good Clinical Practice). Впервые правила GCP были опубликованы в США только в 1977г. Эффективность стрептомицина оценивалась клинически. Понятие конечной точки (КТ) не было определено заранее. Тем не менее, именно в нем удалось сформировать исследуемые группы случайным образом с помощью рандомизации [1, 2].

Таким образом, цель любого РКИ — это подтвердить клинический эффект лекарственного препарата (ЛП) или метода лечения, либо опровергнуть его. Для этого формируются две гипотезы: нулевая гипотеза, указывающая на отсутствие эффекта, и альтернативная (рабочая), которая свидетельствует об обратном. Для достижения цели необходимо установить меру, отражающую клиническую эффективность ЛП. Основной мерой эффективности является частота достижения “первичной” КТ. Что касается самого термина КТ —

это всегда достижение конкретного результата за конкретный промежуток времени. Клинические и статистические критерии достижения результата определяются заранее и фиксируются в протоколе исследования. В конечном итоге по частоте выявления КТ в исследуемых группах подтверждается та или иная гипотеза. Особенности выбора первичных КТ во многом предопределяют дизайн и результаты РКИ¹ [3]. Цель настоящего обзора — описание разновидностей КТ, особенности их выбора и влияние на результаты РКИ.

Поиск литературы проводили по базам данных PubMed и eLIBRARY на русском и английском языках. Поиск полнотекстовых статей проводили по ключевым словам, которые представлены в статье на двух языках. В результате поиска были выбраны 36 публикаций из >200, тема которых содержала информацию о КТ. Поиск в PubMed осуществляли по следующим ключевым словам: clinical outcome, primary end points, secondary end points, composite, multicomponent end points, surrogate end points. Исключением являются примеры клинических исследований, среди которых были выбраны те, что наиболее ярко иллюстрируют рассматриваемые в обзоре аспекты проблемы.

Виды КТ

На основании различных критериев выделяют несколько классификаций КТ:

1. По числу оцениваемых компонентов КТ подразделяются на однокомпонентные и многокомпонентные, последние называются также комбинированными КТ (composite endpoint).

2. КТ может быть первичной, вторичной и исследовательской. Первичная КТ характеризует основной показатель эффективности (или безопасности). Вторичная КТ — дополнительный исход, оцениваемый в рамках исследования. Как правило, вторичные КТ предоставляют дополнительную информацию о первичной КТ, состоянии пациента или его заболевании. Зачастую — это компоненты комбинированной КТ². Показатели, не имеющие прямого отношения к первичной КТ, но изучаемые в рамках проводимого исследования для оценки дополнительных эффектов ЛП, называются исследовательскими (поисковыми). В дальнейшем выявление различий в исследовательских КТ может служить для формирования новой гипотезы и нового исследования.

3. По характеру показателей, которые планируется отслеживать в исследовании, КТ подразделяются на “жесткие” и “мягкие” (суррогатные). Показатели, напрямую отражающие прогноз больных, исходы болезни, такие как общая смерть, смерть от сердечно-сосудистых причин, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т.д. — такие КТ принято называть “жесткими” (hard endpoints). Смерть от ССЗ — наиболее жесткий показатель в кардиологических исследованиях, однако далеко не всегда удается установить причину смерти, поэтому ее иногда заменяют на общую смерть больных или смерть от всех причин. Несмотря на то, что смерть от всех причин является наиболее важной “жесткой” КТ, у этого показателя есть ряд ограничений в использовании. Во-первых, показатель смерти очень низок. В связи с этим нужны большие РКИ для достижения статистических отличий по этому показателю. Во-вторых, если говорить про смерть от всех причин, на этот показатель может влиять большое количество факторов. Поэтому, как правило, ее рассматривают в качестве вторичной КТ. Хорошим примером является исследование DAPT (Dual Antiplatelet Therapy), в рамках которого оценивали влияние двойной антитромбоцитарной терапии в течение 12–30 мес. с момента реваскуляризации на риск тромбоза стента, основных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий по сравнению с группой больных, принимающих аспирин и плацебо. Первичную КТ (тромбоз стента и основные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (ОИМ, ОНМК и смерть) удалось снизить, тем не менее, частота смерти от всех причин была выше в группе принимающих двойную антитромбоцитарную терапию за счет некардиоваскулярных причин. Основными причинами смерти были кровотечения, травма и злокачественные новообразования (ЗНО). При этом смерть по причине ЗНО имела самую большую структуру и, возможно, из-за дисбаланса ЗНО между группами были выявлены различия по показателю смерти от всех причин [4].

Если эффект оценивается с помощью достижения целевых значений лабораторных показателей (изменение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, липидов крови и т.д.), показателей диагностических методов (изменение плотности костей, объема опухоли, фракции выброса левого желудочка и т.д.) или показателей гемодинамики (изменение ударного объема, увеличение толерантности к физической нагрузке, нормализация уровня артериального давления — АД), такие КТ принято называть суррогатными (surrogate endpoint) или “мягкими” (рисунок 1). Данное деление достаточно условно.

¹ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). International Conference on Harmonisation. ICH harmonized tripartite guideline E9. Statistical principles for clinical trials. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>. (24.11.2021).

² FDA (U.S. Food and Drug Administration). Multiple Endpoints in Clinical Trials. Guidance for Industry. Draft Guidance. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM536750.pdf> (24.11.2021).

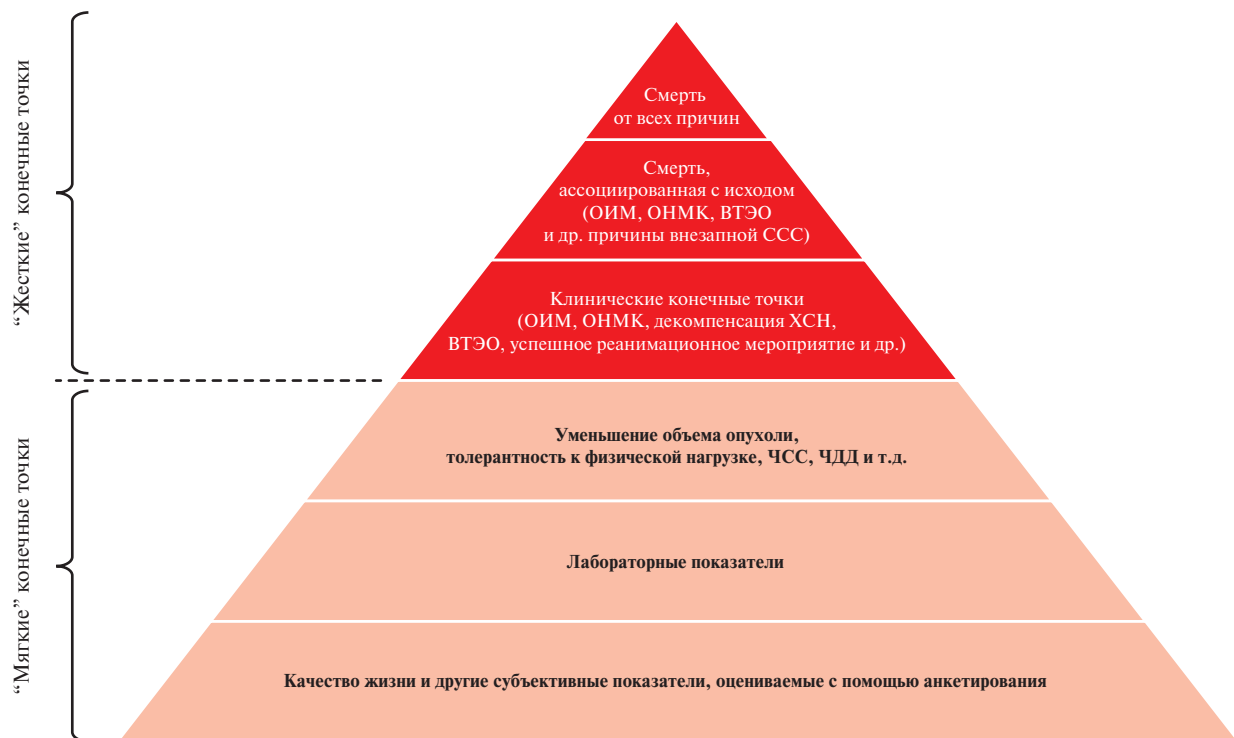


Рис. 1 Иерархия КТ.

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ВТЭО — венозные тромбозноэмболические осложнения.

Выбор КТ во многом влияет на дизайн исследования, объем выборки и ценность полученных результатов. Как правило, чем важнее клинический исход, тем реже частота его возникновения, что диктует необходимость включения большого числа пациентов и более длительного наблюдения для достижения приемлемой мощности исследования. Имеются специальные формулы для расчета необходимого объема выборки [5]. Однако стоит отметить, что зачастую достижение достоверной статистической разницы не всегда свидетельствует о клинической ценности использования нового препарата или метода.

Напротив, при использовании суррогатных КТ частота событий увеличивается, что приводит к снижению количества включенных в него субъектов и стоимости [6]. Однако необходимо быть уверенным в клинической и практической значимости суррогатной КТ.

Далее будут рассмотрены отдельные виды КТ и варианты их анализа в клинических исследованиях.

Комбинированная (многокомпонентная) КТ

Последние несколько десятилетий в кардиологии на смену однокомпонентным КТ пришли комбинированные и этому есть ряд объективных причин. Во-первых, заболевания имеют несколько вариантов клинического течения [7]. Например, атеросклероз является генерализованным состоянием и может проявляться (манифестировать)

в виде ОИМ, ОНМК, заболеваний периферических артерий и сердечно-сосудистой смерти. Таким образом, если имеется ЛП, влияющий на сердечно-сосудистый риск (ССР), в качестве первичной КТ может быть комбинация различных исходов заболевания. Во-вторых, за последние десятилетия претерпела изменение базовая терапия, которая состоит из препаратов ранее доказавших свою эффективность в РКИ. На ее фоне все труднее стало демонстрировать эффект препарата, основываясь только на однокомпонентной КТ. В-третьих, объединив несколько интересующих показателей, можно увеличить частоту комбинированной КТ и тем самым снизить объем выборки [8]. Однако данный подход чреват последствиями в клинической интерпретации РКИ [9]. С точки зрения статистики каждый из компонентов комбинированной КТ имеет одинаковую значимость. В рамках РКИ оцениваются исходы (КТ и ее компоненты) и время до наступления этого исхода. Зависимость возможного наступления события от времени изучается статистическими методами дожития (survival analysis). Наиболее распространенными методами являются таблицы выживаемости, метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса. В рамках анализа дожития с объектом исследования в любой промежуток наблюдения может произойти интересующие события. Кроме того, в модели дожития включаются независимые переменные (пол, возраст, сахарный диабет и др.), которые могут повлиять на риск на-

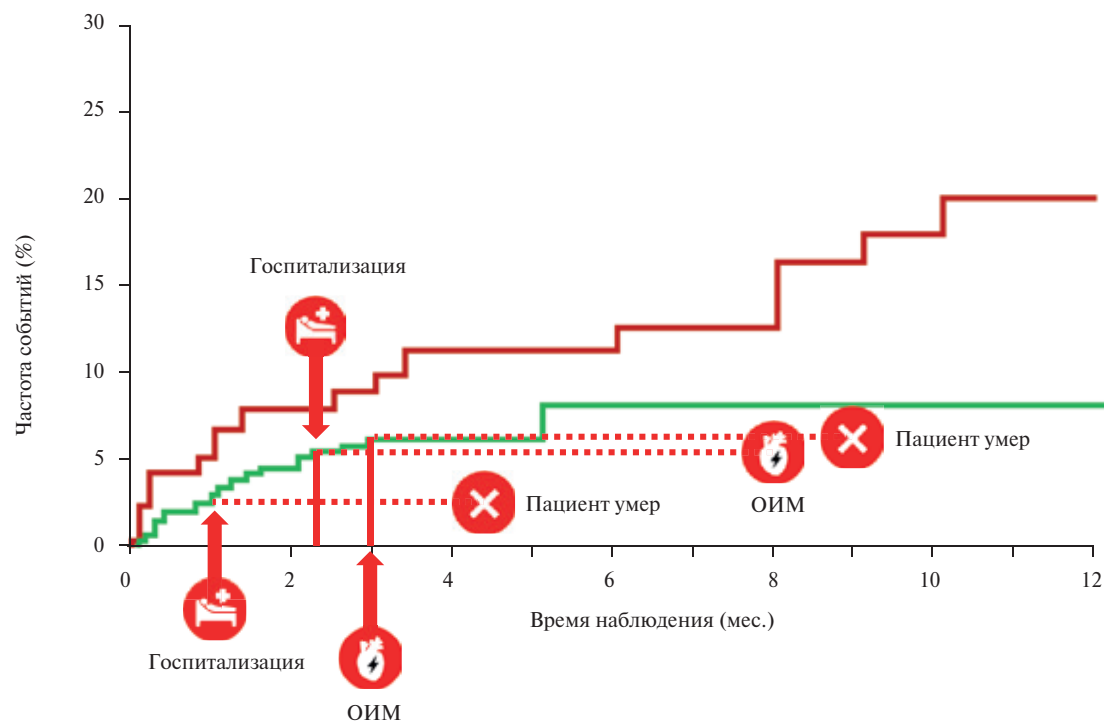
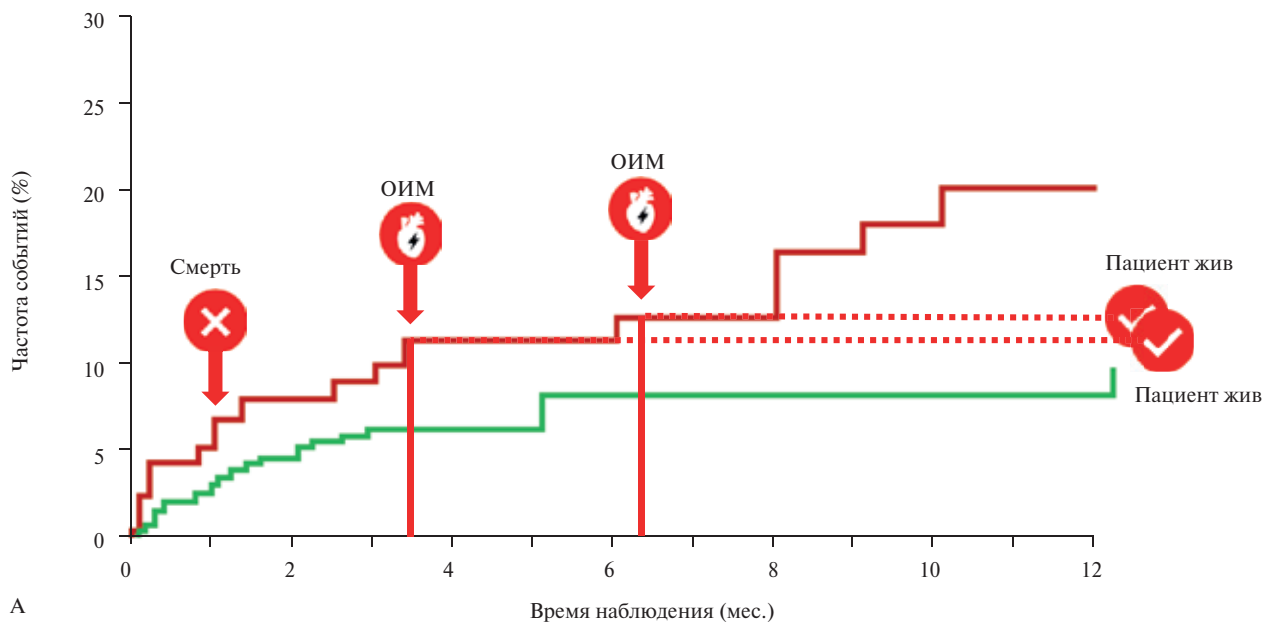


Рис. 2 Возможная потеря клинически важной информации при использовании комбинированной КТ: А — исследуемый препарат, Б — активный компаратор.

ступления события. Таким образом, в рамках этих моделей фундаментальный интерес представляет функция дожития (время до наступления события)

и функция риска развития этого события. В большинстве крупных РКИ для оценки исхода относительно времени используют кривые Каплана-Мей-

ера, для оценки риска — регрессионную модель Кокса. Последняя оценивает влияние множества предикторов на исход с учетом периода наблюдения. Более подробно про модели дожития можно ознакомиться в статье Шарашовой Е. Е. и др. [10].

КТ в том виде, в котором они вошли в медицину, во много обусловлены статистическими методами оценки исследований. Если в исследовании используется комбинированная КТ, которая состоит из смерти, ОИМ и госпитализации в связи с ухудшением состояния (например, из-за декомпенсации ХСН), то с точки зрения статистических моделей все эти компоненты равнозначны между собой. В связи с этим в комбинированную КТ необходимо включать равные или близкие по влиянию на прогноз пациентов клинические исходы. Кроме того, в рамках анализа первичной КТ фиксируется развитие только первого компонента комбинированной КТ [11]. При этом развившиеся последующие события, возможно, более значимые с точки зрения прогноза, не будут включаться в анализ по первичной КТ и могут войти только в анализ по вторичной КТ. На рисунках 2 А и 2 Б приведены два возможных варианта последовательности развития компонентов первичной КТ. Исследуемый препарат демонстрирует (визуально) более низкую частоту событий (рисунок 2 А). Наиболее частым компонентом первичной КТ у исследуемого препарата выступает госпитализация. Факт госпитализации фиксируется в первичном анализе. Последующие события, которые могут происходить с пациентом, в первичный анализ не входят. При этом у пациента после госпитализации может произойти более серьезный клинический исход — ОИМ или пациент может умереть (рисунок 2 А). Напротив, в группе активного компаратора (рисунок 2 Б) после перенесенного ОИМ пациент может остаться жив, при этом статус пациента также никак не учитывается в первичном анализе. Данный пример демонстрирует важность оценки статуса пациента до конца исследования и оценки отдельных компонентов в рамках вторичного анализа. Это позволит оценить, за счет какого компонента достигался конечный результат. Кроме того, возможна конкуренция компонентов между собой. Например, если бы смерть не входила в состав первичной КТ, частота смертельных исходов была бы выше в группе исследуемого препарата, частота развития ОИМ и госпитализации была бы ниже в группе исследуемого препарата прямо пропорционально частоте выбывания пациентов в связи со смертью. Таким образом, единственный компонент, который не конкурирует с другими, — это смерть [12–14].

Таким образом, желательно:

- последующее наблюдение всех пациентов, в т.ч. после получения несмертельного компонента комбинированной КТ. В рамках дополнительного

анализа заранее запланировать оценку отдельных компонентов, что позволит определить структуру комбинированной КТ и исключить ситуацию, при которой лечение оказывает неблагоприятное воздействие на наиболее важный, но редкий компонент, а отличие достигается ценой влияния на события меньшей клинической важности, которые встречаются чаще [15, 16]. Моделей дожития, которые могли бы учитывать несколько эпизодов развития КТ в рамках одного анализа на данный момент, не существует.

- включать в комбинированную КТ клинически сопоставимые между собой компоненты [12], т.е. не объединять редкие клинически важные “жесткие” исходы с более частыми “мягкими” сурrogатными [8, 16].

Помимо конкуренции компонентов КТ между собой стоит отметить, что включение в комбинированную КТ событий малочувствительных к влиянию вмешательства может привести к маскировке (смещению) конечного эффекта, т.е. к снижению мощности исследования [17]. Подобная ситуация, по-видимому, произошла в исследовании PROactive пиоглиитазона vs плацебо у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с макрососудистыми заболеваниями в анамнезе. Комбинированная КТ включала в себя 8 компонентов: смерть от всех причин, нефатальный ОИМ, ОНМК, острый коронарный синдром, любое хирургическое или эндоваскулярное вмешательство в коронарных артериях или артериях ног и ампутацию выше лодыжки. По данной КТ не удалось продемонстрировать различие пиоглиитазона по сравнению с плацебо, однако анализ вторичной КТ, включающий всего три наиболее крупных клинических события (смерть от всех причин, нефатальный ОИМ и ОНМК), продемонстрировал эффективность пиоглиитазона [15, 18].

Комбинированная КТ может формироваться не только путем объединения разных проявлений заболевания, но и путем объединения основных показателей эффективности и безопасности. Например, в исследовании Nokusai VTE Cancer, где эдоксабан сравнивался с далтепарином в рамках лечения и вторичной профилактики тромбозов у пациентов с выявленным ЗНО, первичная КТ исследования объединила как показатели эффективности (частота венозных тромбоэмболических осложнений), так и показатели безопасности (частота больших кровотечений) [19]. С одной стороны, такой подход позволяет сразу оценить пользу/риск от использования исследуемого препарата. С другой стороны, включение в первичную КТ основных неблагоприятных событий терапии (больших кровотечений) может сместить акцент исследования от оценки эффективности в сторону профиля польза/риск. В ряде случаев такой подход не приветствуется с регуляторной точки зрения, особенно

в исследованиях не меньшей эффективности (non-inferiority) [15, 16]. В рамках такого подхода частота тромбоза глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии приравниваются к эпизоду большого кровотечения. Стоит отметить, что показатели безопасности исследуемого препарата всегда оцениваются либо в рамках первичной КТ безопасности отдельно от КТ эффективности, либо в рамках вторичных целей исследования, что, в конечном итоге, также позволяет оценить пользу/риск исследуемого ЛП. Например, в исследованиях рассчитывается показатель чистой клинической выгоды (net clinical benefit). Данный показатель включает как частоту событий эффективности, так и частоту событий профиля безопасности. Бывают исследования, в которых имеются две первичные КТ — КТ эффективности и КТ безопасности.

Суррогатные КТ

Суррогатная КТ — показатель, заменяющий отчетливый клинический исход болезни достижением некоего другого показателя, который ассоциирован с этим исходом, например, снижение исходных цифр АД, холестерина (ХС), креатинина и т.д. Суррогатная КТ должна поддаваться четкой количественной оценке. Важно понимать, что для суррогатных КТ должны быть прописаны уровень необходимого изменения, время и стойкость достижения эффекта. Например, препарат снижает уровень общего ХС в течение нескольких месяцев, если целевые показатели ХС достигают определенного уровня при нескольких измерениях подряд. Классическим примером является оценка Международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с фибрилляцией предсердий в РКИ при лечении непрямых антикоагулянтами. Этот показатель должен находиться в течение определенного времени в заданном диапазоне (например: 2,0–3,0). В противном случае терапия антагонистами витамина К не считается эффективной или безопасной.

В отличие от крупных клинических событий, частота которых относительно невелика, суррогатные КТ выявляются чаще и проще, что снижает продолжительность и стоимость исследования. Это позволяет с меньшими затратами выводить на рынок новые ЛП. Как правило, суррогатными КТ являются лабораторные и инструментальные показатели. Однако не все так однозначно бывает при использовании суррогатных клинических КТ в исследованиях.

Примером, демонстрирующим, что не всегда суррогатный показатель может ассоциироваться с клиническим исходом, является исследование CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) [20]. В 70–80-х гг. применение антиаритмических препаратов IC класса у пациентов с ОИМ и после него было рутинной клинической практикой в связи

с тем, что эти препараты подавляли число желудочковых аритмий (экстрасистол). Считалось, что, наряду со снижением частоты желудочковых эктопий, снижается и частота внезапной смерти у этих пациентов. Однако исследование было досрочно остановлено в связи с увеличением случаев смерти в группах антиаритмических препаратов IC класса (энкаинид, флекаинид или морицизин) по сравнению с плацебо. Был выявлен проаритмогенный эффект (увеличение риска желудочковой тахикардии) у антиаритмических препаратов этого класса. В данном случае анализ суррогатной КТ оказался неверным.

Другой пример подтверждает, что не всегда ЛП, показавший эффективность в исследовании с суррогатной КТ, достигал успеха при использовании жесткой КТ: существовало мнение, что препараты, влияющие на ударный объем, могут положительно влиять на прогноз больных ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ). Увеличение данного показателя (в момент наблюдения за пациентом) способствовало субъективному улучшению, нормализации показателей гемодинамики и снижению симптомов нарушения кровообращения [21]. Однако при проведении плацебо-контролируемых РКИ с негликозидными инотропными средствами было выявлено увеличение смертности в отдаленном периоде [22]. Более того, даже краткосрочная терапия, приводила к ухудшению прогноза у этих больных [23]. Напротив, бета-адреноблокаторы (β -АБ), обладающие отрицательным инотропным эффектом, у больных ХСН с низкой ФВ усугубляли (в краткосрочном периоде) симптомы недостаточности, снижали толерантность к физической нагрузке. Однако в долгосрочной перспективе эти препараты продемонстрировали высокую эффективность в плане снижения ССР. На данный момент β -АБ являются одним из основных классов препаратов, улучшающих прогноз для этих пациентов, в т.ч. за счет снижения влияния симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую [24].

Большинство современных суррогатных КТ, которые продемонстрировали свою связь с клиническими исходами, были изучены в рамках крупных проспективных эпидемиологических и рандомизированных исследований. Влияние уровня гликемии, уровня АД и высоких показателей липидов крови на сердечно-сосудистые события были выявлены в крупных международных исследованиях: UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), Фремингемское исследование, Мюнстерское исследование, исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и др. Тем не менее, имеется ряд работ, свидетельствующих, что риск атеротромботических событий можно снизить

Таблица 1

Суррогатные КТ, которые изучались в рамках эпидемиологических исследований

Суррогатные КТ	Заболевание	Клинические исходы	Эпидемиологические исследования
Общий ХС ХС ЛНП	Атеросклероз	Общая смерть, ССС, ОИМ, ОНМК, ОКС, острая ишемия конечности	MRFIT, Мюнстерское исследование, UKPDS, DECODE
Глюкоза натощак, HbA _{1c}	Атеросклероз, СД-2		
Уровень АД	Артериальная гипертензия		

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин. СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ОКС — острый коронарный синдром, СССР — сердечно-сосудистая смерть. MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial, UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study, DECODE — Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe.

за счет влияния на провосполительный каскад, не изменяя уровень атерогенных липопротеинов. Например, в рамках исследования CANTOS (Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease) иммунодепрессивное средство канакинумаб снижал риск сердечно-сосудистых событий (ОИМ, ОНМК и сердечно-сосудистую смерть) на 15%, не влияя при этом на липидный профиль. Такой результат был достигнут на фоне базовой терапии статинами [25, 26].

Таким образом, можно выделить несколько основных свойств, которыми должна обладать суррогатная КТ:

- биологическая взаимосвязь между суррогатной КТ и клиническими проявлениями заболевания;
- подтверждение валидности в крупных эпидемиологических исследованиях;
- демонстрация высокой воспроизводимости в исследованиях;
- наличие РКИ, демонстрирующих взаимосвязь между суррогатными показателями и течением заболевания.

В таблице 1 приведены суррогатные КТ, которые показали связь с исходами в рамках крупных проспективных наблюдательных исследований [27, 28].

По мнению ряда авторов, даже использование суррогатных КТ эффективности, имеющих высокую корреляцию с “жесткими” КТ, не всегда позволяет оценить его безопасность. Если первичная КТ эффективности исследования — суррогатный показатель, объем выборки и длительность исследования могут быть недостаточными для полноценной оценки профиля безопасности исследуемого препарата [29, 30]. Серьезные нежелательные явления могут встречаться нечасто, в связи с этим, в рамках небольших исследований они могут быть не выявлены. Хорошим примером, демонстрирующим целесообразность проведения крупных РКИ не только с целью оценки эффективности ЛП, но и его безопасности, служит первое и крупнейшее исследование по первичной профилактике ССЗ, которое было проведено с клофибратом.

Клофибрат — один из первых гиполипидемических ЛП, созданный на основе инсектицида, который приводил к снижению уровня ХС у сельскохозяйственных работников во Франции. Первые публикации, связывающие ишемическую болезнь сердца и высокую концентрацию ХС, появились в начале 1950г [31]. В 1964г началась подготовка первого большого плацебо-контролируемого РКИ по первичной профилактике ССЗ. Всего было включено >15 тыс. пациентов. В этом исследовании с применением клофибрата удалось продемонстрировать снижение риска сердечно-сосудистых исходов, особенно в группе здоровых добровольцев с исходно высоким уровнем ХС. Тем не менее, в группе клофибрата наблюдалось повышение случаев смерти, обусловленной, главным образом, билиарными и кишечными расстройствами, в т.ч. на фоне развития онкологических процессов, а также холецистэктомий [32]. Этот пример демонстрирует необходимость проведения крупных РКИ не только для оценки профиля эффективности препарата, но и профиля безопасности.

На клинические исходы могут влиять разные показатели: артериальное давление, уровень липидов крови, глюкозы и др. (таблица 1). Проводя исследования с суррогатными КТ, необходимо учитывать эти и другие показатели, которые могут влиять на клинические исходы.

Следует подчеркнуть, что комбинирование “жестких” КТ с суррогатными показателями не рекомендуется. Во-первых, как уже было отмечено ранее, все показатели комбинированной КТ с точки зрения статистической модели равны между собой. Во-вторых, частота суррогатных показателей будет превышать частоту более крупных клинически важных событий, что может привести к устранению влияния последних на результат исследования [33, 34]. Например, в исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Study) изучалось влияние периндоприла на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и клинические результаты у пациентов пожилого возраста, перенесших ОИМ. Первичная КТ была комбинированной и включала важные

Таблица 2

Сравнительные исследования лозартана по сравнению с каптоприлом

	ELITE I [38]	ELITE II [39, 40]
Количество участников (n)	лозартан (n=352); каптоприл (n=370)	лозартан (n=1578); каптоприл (n=1574)
Основные критерии включения	Пациенты ≥ 65 лет с СН II-IV ФК по NYHA и ФВ $\leq 40\%$	Пациенты ≥ 60 лет с СН II-IV ФК по NYHA и ФВ $\leq 40\%$
Продолжительность исследования	48 нед.	555 дней (медиана наблюдения)
Первичная КТ	Повышение уровня креатинина сыворотки крови ($>26,5$ мкмоль/л)	Смерть от всех причин
Вторичные КТ	Комбинированная КТ, включающая смерть и/или госпитализацию по поводу СН	Внезапная сердечная смерть и/или реанимация вследствие внезапной остановки сердца
Другие КТ	Общая смерть; Госпитализация по поводу декомпенсации СН, ОИМ или нестабильной стенокардии	Смерть от всех причин и/или госпитализация; CCC и/или госпитализация

Примечание: КТ — компьютерная томография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, CCC — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New-York Heart Association.

конечные исходы, такие как смерть и госпитализация по поводу декомпенсации ХСН, а также суррогатный показатель в виде ремоделирования ЛЖ. В группе периндоприла первичная КТ была ниже, чем в группе плацебо. Это было достигнуто за счет суррогатного компонента, тогда как различий между группами по жестким компонентам, таким как смерть и госпитализация, не было [35]. В-третьих, такой анализ может быть осложнен такой широко известной в статистике проблемой, как конкурирующие риски (competing risks), когда появление определенных КТ может быть невозможным в связи с наступлением других конечных исходов³.

Несмотря на вышеперечисленные ограничения, суррогатные показатели в качестве критериев оценки эффективности в РКИ применяются достаточно часто. Исследовательская группа (Ravi B. и др.) провела анализ использования первичных КТ в опубликованных РКИ в области кардиологии за период 2002-2012 гг. Поиск основывался на 8 журналах, входящих в Web of Science. КТ были разделены на клинические “жесткие”, промежуточные и суррогатные. Промежуточные КТ включали симптомы заболевания и функциональные показатели пациентов (толерантность к физической нагрузке, АД, одышка, частота сердечных сокращений, пиковое потребление кислорода, качество жизни). Суррогатные КТ включали все лабораторные тесты, кроме того: размер просвета сосудов, толщину комплекса интима-медиа, ФВ и систолический объем ЛЖ. Всего было проанализировано 1224 РКИ. Исследования с суррогатными (66,8%) и промежуточными (73,9%) КТ в отличие от клинических (56,9%) с большей вероятностью ($p < 0,001$) завершались с положительным результатом. Кроме того, с течением времени число исследований с “жесткими” КТ, которые завершались положительно, снижа-

лось, в отличие от исследований с суррогатными КТ. Относительные пропорции использования КТ за период проведения исследования не различались между собой. Наибольший объем выборки был в исследованиях с “жесткими” КТ, медиана составила 1028 человек, в группе промежуточных — 281 человек и в группе суррогатных показателей — 187 человек. Исследования с суррогатными точками завершались раньше (в среднем 1,6 vs 2,4 лет в исследованиях с “жесткими” КТ), набор пациентов проходил быстрее, и они реже были многонациональными. По источникам финансирования исследования не различались между собой [36].

Данный обзор демонстрирует, что с течением времени число исследований с “жесткими” КТ, которые завершаются положительно для исследуемой терапии, неуклонно снижается. Это может зависеть от разных причин. Одной из возможных причин является мощная сопутствующая базовая терапия, которую в РКИ пациенты принимают согласно современным клиническим рекомендациям. Данные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -АВ, статины) применяются в клинической практике в связи с наличием РКИ, подтверждающих влияние этих групп препаратов на риск сердечно-сосудистых исходов. Таким образом, новому исследуемому препарату необходимо продемонстрировать свой дополнительный эффект на фоне базовой терапии, которую пациент обязан применять в рамках РКИ согласно современным клиническим рекомендациям. Возможно, по этой причине не удалось продемонстрировать эффективность нового препарата (серакса) для пациентов с острой СН в исследовании с “жесткими” КТ RELAX-AHF-2 (Efficacy, Safety and Tolerability of Serelaxin When Added to Standard Therapy in AHF), тогда как в исследовании с суррогатными показателями удалось снизить первичную КТ — RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [37, 38].

³ FDA (U.S. Food and Drug Administration).

Вторичный анализ КТ

Отдельного внимания заслуживает интерпретация КТ в рамках вторичного анализа. Положительный результат, полученный при рассмотрении вторичных КТ, можно интерпретировать только в том случае, если будет продемонстрирован эффект лечения по первичной КТ⁴. В противном случае полученные результаты можно отнести к поисковым. Интересным примером, демонстрирующим это, является оценка эффективности лозартана по сравнению с каптоприлом у пожилых пациентов с СН в рамках исследований ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly Study) (таблица 2). В исследовании ELITE I изучали влияние лозартана на уровень креатинина по сравнению с терапией каптоприлом. Первичная конечная цель исследования была классической суррогатной КТ — изменение уровня креатинина в сыворотке крови. Различия между группами по этому показателю отсутствовали. Однако лечение лозартаном привело к неожиданному снижению смертности. Такой исход был компонентом вторичной КТ эффективности [39], после чего были сделаны ошибочные выводы о влиянии лозартана на смертность у пациентов с ХСН и низкой ФВ. Для подтверждения этого результата по существующим на тот момент принципам было запланировано другое исследование — ELITE II с похожими критериями включения и с первичной КТ — общая смерть [40]. Оно не продемонстрировало преимуществ лозартана в снижении смерти пациентов [41]. Эти примеры являются яркой демонстрацией того, как анализ исследования по вторичной КТ может приводить к неверным выводам.

Таким образом, результат, полученный по вторичным КТ, может лишь дополнить полученную информацию по первичному исходу, улучшить понимание механизма действия ЛП и сформировать гипотезу для дальнейших исследований. Например, при оценке эффективности лекарства от остеопороза первичной КТ может быть частота переломов костей, а в качестве вторичной КТ может выступать плотность кости.

Для минимизации возможности неправильной интерпретации и предотвращения манипуляции данными, все изучаемые показатели, а также анализы и последующие субанализы заранее определяются протоколом и статистическим планом исследования (statistical analysis plan). Изменение первичной КТ не допускается в процессе проведения исследования⁵ [3]. Также необходимо относиться консервативно ко всем ретроспективным (post hoc) анализам в связи с тем, что они не были определены заранее протоколом и статистическим планом исследования (SAP) [15, 42].

Заключение

Важность РКИ для современной медицины сложно переоценить. Даже в неблагоприятных эпидемиологических условиях распространения вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus), для поиска новых эффективных препаратов проводятся РКИ [43–47]. Одним из важных аспектов при проведении РКИ является выбор КТ. Вопрос выбора суррогатных (“мягких”) или “жестких” КТ на современном этапе имеет две составляющие. Первая — интерпретация полученных данных на основании проводимых РКИ. При всем удобстве использования суррогатных КТ остаются вопросы, связанные с их ассоциацией с клиническими исходами. Использование “жестких” КТ позволяет лучше и надежнее оценить влияние ЛП на клинически важные исходы. Однако это влияет на дизайн исследования, объем выборки и, в итоге, на стоимость исследовательской программы.

Комбинированные КТ позволяют оценить влияние ЛП на разные клинические состояния; при этом следует понимать, что с точки зрения статистического анализа все компоненты комбинированной КТ равны между собой. При использовании комбинированных КТ желательно проводить последующее наблюдение за пациентами после получения ими несмертельного компонента комбинированной КТ. Это необходимо делать с целью наиболее полной оценки их прогноза к концу исследования.

Вторичные КТ, как правило, предоставляют дополнительную информацию о первичной КТ, состоянии пациента или его заболевании. Положительный результат, полученный в рамках вторичных КТ, можно интерпретировать только в том случае, если будет продемонстрирован эффект лечения по первичной КТ.

Новый ЛП, изучаемый в современных РКИ, как правило, демонстрирует свой эффект на фоне сопутствующей терапии. В реальной клинической практике далеко не все пациенты принимают все необходимые базовые ЛП, которые соответствуют современным клиническим рекомендациям. Можно предположить, что в реальной клинической практике эффект нового ЛП, который был продемонстрирован в РКИ будет больше в связи с более высоким остаточным ССР. Основная проблема снижения риска сердечно-сосудистых событий связана не столько с отсутствием новых ЛП, которые снижают риск, сколько с низкой частотой назначений ЛП, снижающих эти исходы и с низкой приверженностью пациентов к терапии [48–50].

Отношения и деятельность. Навасардян А. Р. является руководителем региональных медицинских советников в компании АО “Байер”. Этот факт не оказал влияния на содержание публикации и все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

⁴ FDA (U. S. Food and Drug Administration).

⁵ Там же.

Литература/References

- Hill AB. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Control Clin Trials*. 1990;11(2):77-9. doi:10.1016/0197-2456(90)90001-i.
- Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948;2(4582):769-82.
- Huitfeldt B, Danielson L, Ebbutt A, et al. Choice of Control in Clinical Trials—Issues and Implications of ICH-E10. *Ther Innov Regul Sci*. 2001;35(4):1147-56. doi:10.1177/009286150103500411.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA*. 1994;272(2):122-4. doi:10.1001/jama.1994.03520020048013.
- Stolberg HO, Norman G, Trop I. Randomized controlled trials. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1539-44. doi:10.2214/ajr.183.6.01831539.
- Sankoh AJ, Li H, D'Agostino RB Sr. Composite and multi-component end points in clinical trials. *Stat Med*. 2017;36(28):4437-40. doi:10.1002/sim.7386.
- Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334(7597):786. doi:10.1136/bmj.39136.682083.AE.
- Chi GY. Some issues with composite endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):609-19. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00370.x.
- Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, et al. Survival analysis in health sciences using SPSS Software. *Science & Healthcare*. 2017;5:5-28. (In Russ.) Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017;5:5-28.
- Rauch G, Kieser M. An expected power approach for the assessment of composite endpoints and their components. *Comput Stat Data An*. 2013;60:111-22. doi:10.1016/j.csda.2012.11.001.
- Lubsen J, Kirwan BA. Combined endpoints: can we use them? *Stat Med*. 2002;21(19):2959-70. doi:10.1002/sim.1300.
- Cannon CP. Clinical perspectives on the use of composite endpoints. *Control Clin Trials*. 1997;18(6):517-29; discussion 546-9. doi:10.1016/s0197-2456(97)00005-6.
- Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 2003;289(19):2554-9. doi:10.1001/jama.289.19.2554.
- Kleist P. Composite Endpoints for Clinical Trials. *Int J Pharm Med*. 2007; 21(3):187-98. doi:10.2165/00124363-200721030-00001.
- Neaton JD, Gray G, Zuckerman BD, et al. Key issues in end point selection for heart failure trials: composite end points. *J Card Fail*. 2005;11(8):567-75. doi:10.1016/j.cardfail.2005.08.350.
- Bethel MA, Holman R, Haffner SM, et al. Determining the most appropriate components for a composite clinical trial outcome. *Am Heart J*. 2008;156(4):633-40. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.018.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- Raskob GE, Büller HR, Segers A. Edoxaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;379(1):95-6. doi:10.1056/NEJMc1806646.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324(12):781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
- Hatzizacharias A, Makris T, Krespi P, et al. Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):241-6. doi:10.1016/s0002-8703(99)70107-9.
- Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation*. 1990;82(3):774-80. doi:10.1161/01.cir.82.3.774.
- Elis A, Bental T, Kimchi O, et al. Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63(6):682-5. doi:10.1016/S0009-9236(98)90092-3.
- Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
- Solovyeva AE, Kobalava ZhD. Perspective of antiinflammatory treatment for atherosclerosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;23(3):28-38. (In Russ.) Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза. *Клин фармакол тер*. 2014;23(3):28-38.
- Psaty BM, Lumley T. Surrogate end points and FDA approval: a tale of 2 lipid-altering drugs. *JAMA*. 2008;299(12):1474-6. doi:10.1001/jama.299.12.1474.
- Duivenvoorden R, de Groot E, Stroes ES, et al. Surrogate markers in clinical trials—challenges and opportunities. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):8-16. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.009.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
- D'Agostino RB Jr. Debate: The slippery slope of surrogate outcomes. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1(2):76-8. doi:10.1186/cvm-1-2-076.
- Gofman JW, Jones HB, Lindgren FT, et al. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation*. 1950;2(2):161-78. doi:10.1161/01.cir.2.2.161.
- Oliver M. The clofibrate saga: a retrospective commentary. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(6):907-10. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04282x.
- Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med*. 1992;11(2):167-78. doi:10.1002/sim.4780110204.
- Lin DY, Fleming TR, De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med*. 1997;16(13):1515-27. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19970715)16:13<1515::aid-sim572>3.0.co;2-1.

35. Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):659-66. doi:10.1001/archinte.166.6.659.
36. Patel RB, Vaduganathan M, Samman-Tahhan A, et al. Trends in Utilization of Surrogate Endpoints in Contemporary Cardiovascular Clinical Trials. *Am J Cardiol.* 2016;117(11):1845-50. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.021.
37. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9860):29-39. doi:10.1016/S0140-6736(12)61855-8.
38. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;381(8):716-26. doi:10.1056/NEJMoa1801291.
39. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). 1997;349(9054):747-52. doi:10.1016/s0140-6736(97)01187-2.
40. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II. *J Card Fail.* 1999;5(2):146-54. doi:10.1016/s1071-9164(99)90037-4.
41. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355(9215):1582-7. doi:10.1016/s0140-6736(00)02213-3.
42. Martsevich SYu. The Controversy Continues Again: which Direct Anticoagulant is More Effective and Safe when Administered to Patients with Atrial Fibrillation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(4):635-7. (In Russ.) Марцевич С.Ю. И вновь продолжается спор: какой прямой антикоагулянт более эффективен и безопасен при назначении больным с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(4):635-7. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-09.
43. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. doi:10.1056/NEJMoa2001282.
44. Yavelov IS. Anticoagulants after Discharge in Patients with COVID19: What we Know at the End of 2021. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):908-15. (In Russ.) Явелов И.С. Применение антикоагулянтов после выписки больных COVID-19: что мы знаем к концу 2021 года. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(6):908-15. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-07.
45. Kolbin AS. An early assessment of the efficacy of medicines in the treatment of patients with COVID-19. *Infekcija i immunitet.* 2020;10(2):277-86. (In Russ.) Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(2):277-86. doi:10.15789/2220-7619-AEA-1458.
46. Navasardyan AR, Martsevich SYu, Gabay PG. Prescribing Drugs not in Accordance with the Official Instructions for Medical Use (Off-label), Clinical Guidelines, Standards of Medical Care and Legal Regulation in the Russian Federation. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):286-93. (In Russ.) Навасардян А.Р., Марцевич С.Ю., Габай П.Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):286-93. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-01.
47. Martsevich SYu, Lukina YV, Zharkova ED, et al. Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):99-104. doi:10.20996/1819-6446-2021-01-06.
48. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(4):576-83. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(4):576-83. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
49. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Zakharova NA, Lukyanov MM. New oral anticoagulants: can the results of international controlled studies with these drugs be transferred to Russian patients? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14:48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14:48-52. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
50. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2562. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2562. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.

Мониторинг и оценка реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Методические рекомендации

Гамбарян М. Г.¹, Драпкина О. М.¹, Концевая А. В.¹, Попович М. В.¹, Салагай О. О.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Ключевые слова: охрана здоровья, потребление табака, законодательные меры, методические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Рецензент: Редько А. Н. (д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. Москва).

Поступила 26/01-2022

Принята к публикации 04/03-2022



Для цитирования: Гамбарян М. Г., Драпкина О. М., Концевая А. В., Попович М. В., Салагай О. О. Мониторинг и оценка реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3194. doi:10.15829/1728-8800-2022-3194 EDN ZSGLLW



Monitoring and evaluation of the implementation of tobacco control legislation for protecting people from tobacco smoke exposure and health consequences of tobacco use. Methodical guidelines

Gambaryan M. G.¹, Drapkina O. M.¹, Kontsevaya A. V.¹, Popovich M. V.¹, Salagai O. O.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Ministry of Health of Russian Federation. Moscow Russia

Keywords: health protection, tobacco consumption, legislative measures, methodological recommendations.

Relationships and Activities: none.

Reviewer: Redko A. N. (MD, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine, Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation. Moscow).

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Popovich M. V. ORCID: 0000-0003-2594-3446, Salagai O. O. ORCID: 0000-0002-4501-7514.

*Corresponding author:
MGambaryan@gnicpm.ru

Received: 26/01-2022
Accepted: 04/03-2022

For citation: Gambaryan M. G., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Popovich M. V., Salagai O. O. Monitoring and assessment of the control legislative actions to protect public health from the tobacco smoke effects and tobacco consumption. Methodical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3194. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3194 EDN ZSGLLW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
MGambaryan@gnicpm.ru

[Гамбарян М. Г.* — к.м.н., руководитель отдела Центр профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Попович М. В. — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2594-3446, Салагай О. О. — к.м.н. зам. министра здравоохранения Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4501-7514].

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	93
1. Аннотация.....	94
2. Введение	94
3. Цель и предмет настоящих рекомендаций.....	95
4. Анти табачное законодательство в России — основные меры, направленные на охрану здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака	95
5. Законодательные основы мониторинга и оценки реализации мер анти табачной политики в России	97
6. Концепция мониторинга и оценки реализации законодательных мер по охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака	98
7. Опрос взрослого населения — инструмент мониторинга и оценки реализации анти табачной политики	99
7.1. Этап 1. Организация постоянно действующего мониторинга исполнения законодательных мер, направленных на охрану здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака/никотина	102
7.2. Этап 2. Оценка эффективности реализации применяемых законодательных мер в отношении динамики распространенности потребления табака/никотина	105
7.3. Этап 3. Оценка вклада реализации анти табачной политики в снижение заболеваемости и смертности населения от отдельных болезней, связанных с потреблением табака	106
8. Результаты оценки реализации мер анти табачной политики.....	107
8.1. Результаты оценки исполнения основных анти табачных законодательных мер в 10 субъектах РФ	107
8.2. Результаты оценки полноты реализации мер анти табачной политики в 10 субъектах РФ. Интегральная оценка реализации анти табачных законодательных мер (шкала РАТЗ)	110
9. Результаты оценки эффективности реализации анти табачной политики.....	110
9.1. Результаты оценки динамики распространенности потребления табака	110
9.2. Результаты оценки эффективности реализации анти табачных мер в отношении снижения распространенности потребления табака.....	111
10. Результаты оценки вклада реализации анти табачных законодательных мер в изменения показателей здоровья	111
Заключение	113
Приложение 1. Вопросники исследования “Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака”	113
Приложение 2. Результаты оценки реализации мер анти табачной политики.....	120
Приложение 3. Результаты оценки эффективности реализации анти табачной политики.....	125
Приложение 4. Результаты оценки вклада реализации анти табачных законодательных мер в изменения показателей здоровья	128
Литература/References	138

Перечень сокращений и условных обозначений

БОД — болезни органов дыхания
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГЗ — госпитальная заболеваемость
ДИ — доверительный интервал
ИМ — инфаркт миокарда
МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра
ОКС — острый коронарный синдром
РАТЗ — реализация антитабачного закона
РКБТ — Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака
РФ — Российская Федерация

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФЗ — Федеральный закон
ЭСДН — электронные системы доставки никотина
ЭПОХА-РФ — Эффективность Политики ОХраны здоровья граждан от табака в регионах РФ (исследование по мониторингу реализации антитабачной политики)
ITS — interrupted time series — анализ прерванных временных рядов
RR — rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций)

1. Аннотация

Методические рекомендации направлены на организацию и проведение исследований в целях мониторинга и оценки реализации мер Федерального закона (ФЗ) от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”, в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) от 23.12.2013 № 1214 “Об утверждении Положения о проведении мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака” и Приказом Минздрава России от 05.03.2021 № 170н “Об утверждении Методики проведения мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма, веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, сокращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции”.

Рекомендации представляют научно-обоснованный практический инструмент для разработки и применения методических подходов к мониторингу реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака и оценке их эффективности в отношении сокращения распространенности курения среди населения и снижения заболеваемости и смертности от заболеваний, связанных с потреблением табака. Настоящие рекомендации основаны на результатах исследовательской работы, проведенной в ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России, направленной на оценку эффективности реализации антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ. Представлены 3 блока по 3 этапам системных мер мониторинга и оценки реализации и эффективности антитабачного законодательства.

2. Введение

Табачная эпидемия — одна из самых серьезных угроз для здоровья населения, когда-либо возникавших в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире гибнет >8 млн человек от последствий употребления табака: >7 млн — потребители или бывшие потребители табака, и >1,2 млн — некурящие, подвергающиеся воздействию вторичного табачного дыма [1].

В России ежегодно гибнет >400 тыс. человек от болезней, связанных с потреблением табака, при этом трое из четырех умирают в возрасте 35-69 лет [2]. Риск преждевременной смерти от ишемической болезни сердца среди курящих мужчин в возрасте 40-59 лет и женщин в возрасте 30-69 лет в 3 раза

превышает аналогичный показатель среди некурящего населения [3].

В ответ на глобализацию табачной эпидемии в мире была разработана Рамочная конвенция по борьбе против табака (РКБТ) — первый в истории договор, принятый под эгидой ВОЗ, направленный на сокращение спроса на табак и сокращение предложения табака, и, следовательно, сокращение употребления табака во всем мире, и снижение заболеваемости и смертности населения от причин, связанных с потреблением табака. В 2008г ВОЗ ввела комплекс практических и затратно-эффективных мер для расширения масштабов осуществления положений РКБТ, известные как комплекс 6 мер MPOWER, каждая из которых соответствует по меньшей мере одному положению РКБТ: мониторинг употребления табака и мер профилактики; защита людей от табачного дыма; предложение помощи в целях прекращения употребления табака; предупреждения об опасностях, связанных с табаком; обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорства табака; повышение налогов на табачные изделия.

РФ присоединилась к РКБТ в 2008г, и были приняты ряд законодательных актов, направленных на осуществление взятых на себя обязательств по реализации мер РКБТ, преодоление табачной эпидемии в России, снижение распространенности курения среди населения России и охрану здоровья российских граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Реализация законодательных мер по борьбе с табаком происходит в условиях постоянного противостояния представителей табачной индустрии, их регулярных попыток подорвать достижения действующих законов, появления новых форм доставки никотина и потребления табака, коими являются, например, электронные сигареты, продукты нагревания табака и другие виды систем доставки никотина, привлечение к их потреблению юношей и девушек. Законодательная база по борьбе с табаком в России регулярно обновляется в соответствии с новыми вызовами времени, связанными с агрессивной политикой табачной индустрии.

Закономерно, что для определения в какой степени достигаются поставленные цели, необходим систематический мониторинг и оценка процесса и эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака, что и предусмотрено 22 статьями ФЗ от 23.02.2013 № 15-ФЗ, а также постоянно обновляемая информация о реализации действующего закона, о факторах, способствующих или препятствующих его исполнению. Создание постоянно действующего мониторинга позволит принимать управленческие решения по этим мероприятиям,

в т.ч. законодательные — на федеральном и региональном уровнях.

Таким образом, создание действующего инструмента мониторинга и оценки эффективности реализации мер государственной антитабачной политики необходимо для оценки исполнения законодательных мер, а также вклада реализуемых мер в изменение показателей заболеваемости и смертности населения.

3. Цель и предмет настоящих рекомендаций

Цель настоящего документа — предоставить методическую базу для мониторинга и оценки реализации российского антитабачного законодательства на федеральном и региональном уровнях.

Настоящие рекомендации основаны на результатах исследовательской работы, проведенной в ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России, направленной на оценку эффективности реализации антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ. Рекомендации представляют научно-обоснованный инструмент для разработки и применения методических подходов для мониторинга реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака и оценки их эффективности в отношении сокращения распространенности курения среди населения и снижения заболеваемости и смертности от заболеваний, связанных с потреблением табака.

4. Антитабачное законодательство в России — основные меры, направленные на охрану здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака

Законодательное регулирование производства, оборота, продаж и потребления табака в России осуществляется на основе правоприменения следующих нормативно-правовых документов:

— Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иных никотинсодержащих продуктов до 2035г и дальнейшую перспективу (Распоряжение Правительства РФ от 18.11.2019 № 2732-р);

— Плана мероприятий Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иных никотинсодержащих продуктов до 2035г и дальнейшую перспективу (Распоряжение Правительства от 30 апреля 2021г № 1151-р);

— ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции” от 23.02.2013 № 15-ФЗ, в последней редакции [4] (Закон);

— ФЗ от 31.07.2020 № 303-ФЗ “О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции” [5], приравнивающего все никотинсодержащие продукты (электронные сигареты, вейпы, продукты нагревания табака) к обычной табачной продукции по нормативному регулированию;

— ФЗ “О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях и ФЗ “О рекламе” в связи с принятием ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” от 21.10.2013 № 274-ФЗ (последняя редакция) [6];

— Приказа Минздрава от 26 февраля 2021г № 140н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или никотинсодержащей продукции, лечению табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака или никотинсодержащей продукции”.

Нормы основного российского антитабачного Закона направлены на осуществление положений РКБТ ВОЗ и MPOWER. Закон представляет комплекс мер, направленных на снижение спроса на табачную продукцию и сокращение предложений табака. С принятием Закона в России были введены следующие меры, в соответствии с положениями РКБТ ВОЗ:

Запрет курения табака на отдельных территориях, в помещениях и на объектах — направлен на охрану здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и предусматривает полный запрет на потребление табака на рабочих местах и во всех общественных местах, как закрытых, так и открытых общественных территориях (Статья 12);

Ценовые и налоговые меры, направленные на сокращение спроса на табачные изделия, в первую очередь нацелены на снижение доступности табачной продукции для населения и, в частности, для детей и подростков, и защиту последних от приобретения пагубного пристрастия. Мера заключается в планомерном и ежегодном увеличении акцизов на табачную продукцию в соответствии с законодательством РФ о налогах и сборах и, соответственно, в повышении цен на табачную продукцию (Статья 13);

Регулирование состава табачных изделий и регулирование раскрытия состава табачных изделий, установление требований к упаковке и маркировке табачных изделий — установление требований к упаковке и маркировке табачных изделий осуществляется в рамках реализации установленных требований к упаковке и маркировке табачных изделий в соответствии с законодательством РФ о техническом регулировании. Установленные

техрегламентом требования к внешнему виду упаковки табачных изделий, размещению текстовых и графических предупреждений на пачках сигарет направлены на повышение информированности курящих о вреде табака и формированию отрицательного отношения к курению (Статья 14);

Просвещение населения и информирование его о вреде потребления табака и вредном воздействии окружающего табачного дыма и целесообразности бросить курить направлены на сокращение спроса на табачные изделия, профилактику заболеваний, связанных с потреблением табака, формирование ответственного отношения к здоровью и отрицательного отношения к потреблению табака. Основные направления и цели просвещения населения определяются в рамках информационно-коммуникационной стратегии по борьбе с потреблением табака, утвержденной федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения (Статья 15);

Запрет рекламы и стимулирования продажи табака, спонсорства табака — важная мера для сокращения спроса на табак, требующая жесткого государственного регулирования. Закон запрещает любую форму рекламы и продвижения, и спонсорства табака, табачных изделий и никотинсодержащих изделий, демонстрацию табачных изделий и процесса потребления табака во вновь созданных и аудиовизуальных программах, предназначенных для детей, а также публичную трансляцию программ и произведений, где осуществляется демонстрация табачных изделий и процесса потребления табака, и обязывает сопровождать существующие аудиовизуальные произведения, демонстрирующие табачные изделия и процесс потребления табака, социальной рекламой о вреде потребления табака (Статья 16);

Оказание гражданам медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака — важная мера для снижения спроса на табак, охраны здоровья населения от вредного воздействия табака и профилактики заболеваний, связанных с потреблением табака. Закон предусматривает оказание медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, всеми медицинскими организациями системы здравоохранения в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, в соответствии с порядком и стандартами оказания медицинской помощи. Согласно норме закона, лечащий врач обязан дать пациенту, обратившемуся за оказанием медицинской

помощи в медицинскую организацию независимо от причины обращения, рекомендации о прекращении потребления табака и предоставить необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана (Статья 17);

Предотвращение незаконной торговли табачной продукцией и табачными изделиями — важная мера для сокращения поставок табака. Это единственная статья закона, вступление в силу которой было отсрочено до 2017г, т.е. после даты вступления в силу на основании действующего регламента Совета Евразийской экономической комиссии от 12.11.2014 № 107 технического регламента Таможенного союза “Технический регламент на табачную продукцию (ТР ТС 035/2014)”, вступившего в силу с 15.05.2016. Закон предписывает обеспечение учета производства табачных изделий, перемещения через таможенную границу Таможенного союза; отслеживание оборота производственного оборудования, движения и распределения табачной продукции и табачных изделий; пресечение случаев незаконной торговли табачной продукцией и табачными изделиями, и контрафактной продукцией. В целях предупреждения незаконной торговли табачной продукцией и табачными изделиями вводится обязательная маркировка каждой пачки или упаковки табачных изделий в соответствии с требованиями законодательства РФ о техническом регулировании (Статья 18);

Ограничения торговли табачной продукцией и табачными изделиями — эта мера служит снижению доступности и достигаемости табачных изделий, что особенно важно для предотвращения курения среди детей и подростков, и стимулирования курящих к сокращению потребления табака или отказу от него. Законом ограничиваются места продажи табачной/никотиновой продукции, запрещается открытая выкладка табачных/никотиновых изделий в пунктах продаж. Запрещены продажи никотинсодержащей продукции через интернет (Статья 19);

Запрет продажи табачной продукции несовершеннолетним и несовершеннолетними, потребления табака несовершеннолетними, а также вовлечения детей в процесс потребления табака — важная мера, направленная на профилактику курения детей и подростков и на сокращение поставок табака. Закон запрещает продавать табачные изделия лицам, не достигшим совершеннолетия, вовлечения их в процесс потребления табака, запрещаются продажи табачной продукции несовершеннолетними. Продавцам табачной продукции вменяется в обязательство проверять документы покупателя при возникновении сомнения о возрасте последнего и отказать в продаже табачной продукции, если документ не представлен. Не допускается потребление табака несовершеннолетними (Статья 20).

5. Законодательные основы мониторинга и оценки реализации мер антитабачной политики в России

Законодательной основой создания системы Мониторинга и оценки реализации антитабачных мер в России являются:

— Статья 22 Мониторинг и оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”;

— Постановление Правительства РФ от 23.12.2013 № 1214 “Об утверждении Положения о проведении мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака” (Постановление Правительства), основанное на статье 22 ФЗ № 15-ФЗ;

— Приказ Минздрава России от 15 ноября 2016г № 859н “Об утверждении методики проведения мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака”;

— Приказ Минздрава России от 05.03.2021 № 170н “Об утверждении Методики проведения мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма, веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, сокращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции”.

Таким образом, Законом и Постановлением Правительства были намечены основные направления мониторинга и оценки реализации российской антитабачной политики. Мониторинг и оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака, включают:

— изучение причин и последствий потребления табака и действий по стимулированию продажи и потребления табака;

— проведение санитарно-эпидемиологических исследований масштабов потребления табака;

— установление показателей здоровья граждан и динамики сокращения потребления табака для разработки и реализации мероприятий по противодействию потреблению табака [7].

Документом определено, что “Мониторинг и оценка ... проводятся федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию

в сфере здравоохранения, федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по контролю и надзору в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей и потребительского рынка, федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере официального статистического учета, в порядке, установленном Правительством Российской Федерации” [7].

“Субъекты Российской Федерации участвуют в проведении мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака, в соответствии с законодательством субъектов Российской Федерации и на основании соглашений о мониторинге и об оценке эффективности реализации указанных мероприятий с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения” [7].

На основании результатов мониторинга и оценки эффективности реализации антитабачных мер осуществляются: 1) разработка мероприятий по противодействию потреблению табака, подлежащих включению в федеральные целевые программы охраны и укрепления здоровья граждан и в государственную программу развития здравоохранения; 2) информирование органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, органов местного самоуправления и населения о масштабах потребления табака на территории Российской Федерации и реализуемых и/или планируемых мероприятиях по сокращению его потребления; 3) подготовка и представление доклада о выполнении РФ РКБТ [7].

Таким образом, выполнение Мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака, сводится к:

1) Мониторингу исполнения основных мероприятий, предусмотренных Законом (прописанных постатейно);

2) Оценке эффективности реализуемых мероприятий путем организации и проведения исследований, направленных на “сбор, обработку, анализ и оценку информации, необходимой для установления причинно-следственных связей между потреблением табака, медицинскими, демографическими и социально-экономическими последствиями его потребления и мероприятиями, реализуемыми в целях снижения распространенности потребления табака среди населения”, как то-



Рис. 1 Логическая модель мониторинга и оценки антитабачной политики.

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, РКБТ — Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака.

го требует Постановление Правительства [7]. В настоящих рекомендациях представлены концепция и методология организации и осуществления мониторинга и оценки реализации законодательных мер по охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака.

6. Концепция мониторинга и оценки реализации законодательных мер по охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака

Концепция мониторинга и оценки эффективности реализации ФЗ от 23.02.2013 № 15-ФЗ основывается на предположении, что мероприятия, прописанные для каждой конкретной статьи Закона, должны привести к ряду положительных изменений в знаниях, убеждениях и, самое главное, в поведении населения в отношении потребления табака (рисунок 1).

Эти изменения, в свою очередь, должны способствовать тому, чтобы больше курящих людей предпринимали попытки бросить курить и в конечном итоге отказывались от потребления табака, больше курящих снизили потребление табачной продукции и меньше людей, в частности подростков и молодежи, начинали курить. Подобные положительные изменения необходимы для достижения основных задач антитабачной политики [8].

Для достижения запланированных целей необходимо, чтобы механизмы, заложенные в мероприятия реализации Закона, были работоспособными, исполнялись и контролировались.

Для этого необходима действующая на регулярной основе система Мониторинга и оценки,

чтобы можно было контролировать достижение поставленных целей. Такая система будет включать 1) **мониторинг за исполнением мероприятий**, прописанных для каждой конкретной статье Закона, и 2) **оценку краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных результатов** реализации антитабачных мер и их **вклада** в улучшение показателей здоровья населения.

Согласно логической модели мониторинга и оценки законодательных мер антитабачной политики, для каждого мероприятия по реализации конкретной статьи закона должны быть определены механизмы правоприменения и реализации, ответственные организации, методы и источники верификации непосредственных результатов их правоприменения, методы и источники верификации краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных результатов их реализации, а также прописана серия индикаторов оценки эффективности этих мероприятий.

Например, если рассматривать норму о защите граждан от воздействия табачного дыма, реализуемой посредством запрета курения табака на отдельных территориях, в помещениях и на объектах (Статья 12), то:

— *Мера для ее реализации* — введение в КоАП норм ответственности за нарушение запрета на курение в указанных местах и далее введение ряда нормативных документов и их внедрение.

— *Непосредственным результатом этих мероприятий* должно быть появление/наличие и соответствие этих нормативных документов, а так называемым *выходным продуктом* — соблюдение норм и правил относительно запрета курения табака, со-

держатся в этих документах, разными организациями и внедрение у себя антитабачных мер.

— *Мониторинг* реализации мероприятий по запрету курения в общественных местах будет сводиться к надзору и контролю над исполнением закона в разных организациях и общественных территориях и выполняться органами контроля и надзора, например, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

— *Результатом реализации этих мероприятий* будет снижение доли населения, которая подвергалась воздействию окружающего табачного дыма.

— *Оценкой эффективности реализации данных мероприятий* станет верификация доли лиц, подвергшихся воздействию пассивного курения в местах, где курение запрещено, а способом верификации — популяционные исследования (опрос взрослого населения для оценки реализации антитабачной политики).

— *Некоторые, более отсроченные результаты*, которые мы ожидаем получить после успешной реализации антитабачного закона (РАТЗ), как, например, снижение распространенности потребления табака или увеличение доли курящих, отказавшихся от потребления табака, относятся не к реализации одной конкретной меры, а являются результатом реализации комплекса мер — например — запретительных, налогово-ценовых, просветительских, медицинских.

— *Оценка краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных результатов* реализации мер закона также будет проводиться с помощью опроса взрослого населения для оценки реализации антитабачной политики и анализа данных официальной статистики.

Поскольку согласно Постановлению Правительства предусматривается оценить также *вклад реализации мероприятий* антитабачного закона на показатели здоровья населения, то эта оценка также включена в модель. Имеет смысл для начала оценивать те показатели здоровья, которые способны меняться в более близкой перспективе, как, например, острая заболеваемость болезнями нижних дыхательных путей, госпитальной заболеваемости (ГЗ) острым коронарным синдромом (ОКС). Эти результаты, естественно, также относятся к совокупным результатам реализации всех мероприятий антитабачного закона.

Создание эффективно действующей системы мониторинга и оценки позволит в “оперативном режиме” оценивать достижения намеченных РКБТ ВОЗ и Российским правительством целей, связанных с предотвращением воздействия окружающего табачного дыма и сокращением потребления табака, оценивать вклад факторов, способствующих достижению положительных изменений, совершен-

ствовать инструменты мониторинга в соответствии с развитием мировой антитабачной практики.

7. Опрос взрослого населения — инструмент мониторинга и оценки реализации антитабачной политики

Для осуществления цели и исследовательских задач данной работы была разработана методология популяционного исследования — репрезентативного опроса взрослого населения по мониторингу и оценке реализации мер антитабачной политики. Исследование названо ЭПОХА-РФ (Эффективность Политики ОХраны здоровья населения от тАбака).

Дизайн исследования. При отсутствии возможности проведения рандомизированного контролируемого исследования (классического исследования для изучения причинно-следственной зависимости), была использована комбинация нескольких подходов к дизайну исследований для полноценной оценки эффективности реализации антитабачной политики в стране. Применение квазиэкспериментального дизайна позволяет сравнивать эффективность применения антитабачных мер в регионах. Применение лонгитюдного когортного дизайна, при котором результаты реализации мероприятий можно измерять у одних и тех же групп в течение времени через определенные временные отрезки, позволяет оценить эффективность антитабачных мер по отношению к первоначальным показателям и отслеживать их достижение. В сочетании двух подходов к дизайну исследования можно достичь высокой степени внутренней общезначимости, и также сравнивать результаты реализации антитабачных мер в различных регионах в течение времени. Сочетание этих подходов, с включением в анализ других вспомогательных переменных (ковариаторов) для лучшего объяснения различий между регионами, позволит создать мощный дизайн исследования, в котором с большой долей уверенности можно судить о причинно-следственных эффектах отдельных антитабачных мер и их сочетаний. Применение такого исследования для Мониторинга и оценки, с одной стороны, позволит произвести полноценную оценку эффективности реализации Закона и отдельных его компонентов в целом по стране, и по отдельным ее регионам, в частности. С другой стороны, такой подход позволит получить сопоставимые с международными исследованиями данные и сравнивать эффективность реализации антитабачной политики в России и в других странах.

Составление выборки. Целевая группа опроса включала мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Российской Федерации. Выборка была сформирована на основе много-ступенчатого территориального вероятностного

отбора, построенного таким образом, чтобы представлять население РФ 18 лет и старше, постоянно проживающее на территории страны. На первом этапе проведен отбор субъектов РФ в разных Федеральных округах, с учетом численности населения субъекта РФ и удельного веса населения региона в соответствующем Федеральном округе — пропорционально численности населения округа. Выбор осуществлялся таким образом, чтобы равномерно были представлены территории с различными климатогеографическими условиями и уровнем экономического развития. Таким образом, для проведения опроса были отобраны следующие субъекты РФ: Чувашская Республика, Краснодарский край, Приморский край, Архангельская область, Астраханская область, Белгородская область, Новосибирская область, Оренбургская область, Самарская область, Тюменская область.

Для выполнения исследования был разработан подробный научно-обоснованный план выборки. Формирование выборки осуществлялось случайным способом по принципу многоступенчатого отбора домохозяйств, и далее — индивидуумов. Исходя из целей исследования — выборка была стратифицирована на уровне отбора домохозяйств по признаку потребления табака, с соотношением курящие — некурящие 3:2. Первичной единицей отбора при этом были районы и города районного/областного значения, вторичной единицей отбора — конкретные города и сельские населенные пункты, третичной — избирательные участки. Единицей отбора на четвертом этапе выборки были домохозяйства, на последнем — конкретные люди в возрастной группе от 18 лет и старше, описанной как генеральная совокупность. Объем выборки для опроса домохозяйств определялся из расчета распространенности потребления табака в каждом регионе как минимум 1 тыс. респондентов и стратификации по принципу курящие — некурящие с пропорцией 600+400. В страту 600 курящих входили лица, потреблявшие любые табачные продукты в настоящее время, как минимум 1 раз в мес., а в страту 400 некурящих входили лица, бывшие курильщики, отказавшиеся от потребления табака и никогда не курившие. Стратифицированная выборка для индивидуальных интервью состояла из 600 курящих и 400 бывших курильщиков и никогда не куривших в каждом регионе. Объем и состав выборки для индивидуальных интервью продиктованы целью исследования и основаны на расчетах мощности исследования и практических соображениях. Поскольку цель опроса — оценить исполнение положений ФЗ № 15-ФЗ, большинство из которых нацелено на курящее население, стратифицированная выборка составлена таким образом, чтобы отобранное количество лиц, потребляющих табак, было достаточно, чтобы представлять куря-

щее население региона. С этой же целью в анкетах индивидуального интервью 2/3 вопросов адресовано курящим, и только 1/3 некурящим. Итак, минимум 600 курящих (при известной распространенности курения в регионе), это тот минимальный объем, при котором ответы представителей выборки будут выражать мнение всего курящего населения региона с точностью в 95% и с погрешностью не более 4%. Относительно небольшой объем выборки некурящих (примерно 200 бывших курильщиков и 200 никогда не куривших в каждом регионе) достаточный, чтобы оценить исполнение закона в разрезе населения (как курящего, так и некурящего) и изучать различия основных психосоциальных и поведенческих показателей между курящими и некурящими. Таким образом, в каждом регионе была составлена конечная стратифицированная выборка численностью не менее 1 тыс. индивидуальных респондентов.

Разработка вопросников. В рамках исследования были разработаны следующие вопросники: 1) вопросник для домохозяйств и отбора респондентов; 2) вопросник для индивидуального интервью.

Вопросник для опроса домохозяйств и отбора респондентов состоит из вопросов, направленных на определение количества людей, проживающих в домохозяйстве, включая лиц старше 18 лет, количества курящих любых табачных изделий и бывших курящих, и их распределения по половому и возрастному признакам. Вопросник служит 1) для расчетного определения распространенности курения среди лиц старше 18 лет в разрезе пола и возраста, и 2) для отбора курящих, бывших курящих и никогда не куривших для индивидуального интервью. Учитывая растущую распространенность потребления новых никотинсодержащих продуктов среди населения, рекомендуется респондентов для индивидуального интервью отбирать по признаку потребления табачных изделий (включая кальяны) и/или иных никотинсодержащих продуктов: электронных сигарет, вейпов, продуктов нагревания табака. В вопросник включено информированное согласие на индивидуальное интервью для отобранных респондентов. Вопросник представлен в Приложении 1.

Вопросник для индивидуального интервью разработан для оценки степени исполнения норм ФЗ № 15-ФЗ и реализации мер Концепции Государственной политики противодействия табаку и оценки эффективности реализации мер антитабачной политики в отношении потребления табака населением и адаптирован для широкого пользования после проведения опроса населения в 10 регионах в течение 3 лет. Кроме того, поскольку иные никотинсодержащие продукты с января 2021г регулируются ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ (в новой редакции), то и в опросник должны быть вкаты



Рис. 2 География опроса населения по оценке антитабачной политики ЭПОХА-РФ 2017, 2018 и 2017-2019 гг.

вопросы по соблюдению законодательных норм относительно потребления этих продуктов — электронных систем доставки никотина (ЭСДН). Обновленный вопросник состоит из следующих разделов:

- Общая часть и информация о респонденте;
- Потребление табака и/или ЭСДН;
- Попытки отказаться от курения и/или от ЭСДН;
- Ценовые меры и меры по предотвращению незаконной торговли табака и/или ЭСДН;
- Текстовые и графические предупреждения, упаковка и маркировка;
- Готовность и намерения бросить курить/потреблять ЭСДН;
- Медицинская помощь в отказе от потребления табака/никотина;
- Информированность о вреде табака и ЭСДН;
- Защита от вторичного табачного дыма и аэрозолей ЭСДН;
- Запрет рекламы и продвижения табачных и никотинсодержащих изделий;
- Сопутствующие факторы и социальная среда.

Вопросы составлены в соответствии с нормами ФЗ 23 февраля 2013г № 15-ФЗ (в последней редакции) и мер антитабачной политики в России. В составлении вопросника использованы рекомендации и инструменты ВОЗ “Вопросы в отношении употребления табака для использования в исследованиях” (Global Tobacco Surveillance System — GTSS) и международного исследования по оценке реализации мер РКБТ. Вопросник для индивидуального интервью тестировался в фокус группах курильщиков и некурящих для проверки длитель-

ности интервью, точности и доступности вопросов и их восприятия респондентами, а также путем проведения опроса 5% выборки в каждом регионе внесены соответствующие коррективы.

Проведение опроса населения. В нашем исследовании опрос среди взрослого населения проводили в 5 отобранных субъектах РФ (Чувашская Республика, Краснодарский край, Архангельская область, Самарская область, Тюменская область) в июне-августе 2017г и 5 субъектах (Астраханская область, Белгородская область, Новосибирская область, Оренбургская область, Приморский край) — в июне-августе 2018г. В 2019г была проведена вторая волна опроса в когортах респондентов первых 5 регионов (рисунок 2).

Предварительно были подготовлены и обучены интервьюеры в принимавших участие в исследовании регионах силами сотрудников ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Опрос населения организован и проведен главными внештатными специалистами по медицинской профилактике субъектов РФ, включенных в исследование при общей организации и координации со стороны ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России.

Ввод, обработка и анализ данных. Ввод данных выполнялся сотрудниками центров медицинской профилактики субъектов РФ, включенных в исследование, в маску ввода, предварительно подготовленную сотрудником ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Обработка, анализ данных и описание результатов также осуществлялись силами сотрудников



Рис. 3 Схема мониторинга и оценки реализации мер антитабачного закона.

Примечание: БОД — болезни органов дыхания, РАТЗ — реализация антитабачного закона, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России.

Система мониторинга и оценки эффективности РАТЗ: основные принципы и этапы организации

Глобальная цель Системы мониторинга и оценки реализации антитабачной политики — обеспечить достоверную, динамическую и регулярную информацию о полноте реализации основных антитабачных законодательных мер в субъектах РФ, сформировать условия для оценки их эффективности в отношении динамики потребления табака и иной никотинсодержащей продукции и их вклада в динамику заболеваемости и смертности от отдельных болезней, связанных с потреблением табака/никотина, и использования информации для

повышения защищенности граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака/никотина в субъектах РФ и в стране в целом.

Основные принципы и этапы системы мониторинга и оценки реализации антитабачной политики в РФ

В рамках осуществления положений “Методики проведения мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма, веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, сокращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции” (Приказ Минздрава России от 05.03.2021 № 170н) рекомендуется организация исследования в последовательности, следующей логической модели мониторинга и оценки реализации мер антитабачной политики, приведенных выше. Схема мониторинга и оценки мер РАТЗ представлена на рисунке 3.

7.1. Этап 1. Организация постоянно действующего мониторинга исполнения законодательных мер, направленных на охрану здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака/никотина

Организация постоянно действующего мониторинга исполнения антитабачных мер в субъектах Российской Федерации позволит систематически оценивать реализацию основных законодательных мер МPOWER ВОЗ, и обозначенных в “Методике” Минздрава России, а в частности:

- полноту соблюдения гражданами и организациями запретов и ограничений, установленных в сфере потребления, производства, рекламы и реализации табачной продукции и никотинсодержащей продукции, кальянов, устройств для потребления никотинсодержащей продукции;

- особенности налоговой ценовой политики, уровень налогообложения табачных изделий или никотинсодержащей продукции, цены на табачные изделия или никотинсодержащую продукцию;

- обращаемость за медицинской помощью, направленной на прекращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции, лечение табачной (никотиновой) зависимости и последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции;

- данные о коммуникационных мероприятиях, направленных на просвещение населения относительно последствий потребления табака или никотинсодержащей продукции, вредного воздействия табачного дыма и веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, на отказ от потребления табака или никотинсодержащей продукции, предупреждение вовлечения насе-

ления в процесс потребления табака или никотинсодержащей продукции.

Организационно-исследовательская часть

Сбор информации о нормах РАТЗ. Мониторинг рекомендуется осуществлять посредством серии общенациональных репрезентативных опросов, проводимых на базе вероятностной стратифицированной многоступенчатой территориальной выборки, разработанной в рамках данного исследования. Опрос взрослого населения — основной инструмент для сбора информации о нормах РАТЗ, перечисленных выше. Программа мониторинга исполнения основных антитабачных законодательных мер имеет ряд особенностей, обусловленных целью и задачами исследования, что отличает ее от методологии выборочных наблюдений и опросов, проводимых Федеральной службой государственной статистики, и других эпидемиологических исследований.

Выборка. Принцип составления выборки продиктован особенностями исследования, которое направлено на изучение курящих в первую очередь. Случайная выборка — составляется с учетом распространенности курения в регионе и должна быть стратифицирована по статусу курения с охватом курящих и потребителей электронных никотинсодержащих продуктов, как минимум 600 человек в каждом регионе плюс 400 бывших курящих и никогда не куривших. Это тот минимальный объем, при котором ответы представителей выборки будут выражать мнение всего курящего населения региона с точностью в 95% и с погрешностью не более 4%.

Дизайн исследования. Для достижения максимума достоверности результатов рекомендуется соответствующий дизайн исследования: квазиэкспериментальный в сочетании с лонгитюдным — повторными волнами исследования с рекомендованной регулярностью в каждые 2 года, что позволяет оценить эффективность антитабачных мер по отношению к первоначальным показателям и отслеживать их достижение. Решение поставленных задач требует использования так называемой “одномоментной” модели выборки, которая наряду с одномоментной (поволновой) репрезентацией позволяет вести панельный анализ, что достигается путем использования “повторяющейся пополняемой выборки”. Важным достоинством модели “повторяющейся выборки” является то, что она обеспечивает возможность анализа данных как по домохозяйствам, так и по членам данных домохозяйств. Выборка домохозяйств основана на выборке жилищ, т.к. только их можно изначально переписать, т.е. создать “основу выборки”. На протяжении последующих волн проводится опрос домохозяйств с целью установления факта проживания и отбора для индивидуальных интервью лиц, потребляющих табачные или любые никотинсодержащие изделия, и лиц, потреблявших их в прошлом. Такой

подход, он и называется “повторяющейся выборкой жилищ”, дает возможность репрезентации ситуации по РФ на момент проведения каждой волны обследования и получения стратифицированной выборки по статусу курения. Одновременно формируется панельная составляющая выборки для отслеживания конкретных домохозяйств и их членов во времени, что дает возможность проведения панельного анализа. Возможные разделения и слияния домохозяйств делают отслеживание конкретных изменений сложной задачей и методически, и содержательно. Комплексный характер исследования, проведение наблюдений в режиме панели, сопоставимость данных за весь период наблюдений и современная методология делают опрос ЭПОХА-РФ незаменимым инструментом проектирования, анализа и оценки как уже реализованных, так и будущих антитабачных законодательных норм.

Вопросник. Содержательная структура вопросника, используемого в исследовании, соответствует нормам ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции” и мерам MPOWER РКБТ ВОЗ и отвечает стандарту, принятому в мировой практике в международных исследованиях ITC Survey, что позволяет рассчитывать показатели полноты исполнения антитабачных норм и проводить межстрановые сравнения. Вопросник ЭПОХА-РФ имеет модульную структуру. Это позволит регулярно модернизировать вопросник на протяжении исследования и к основной части вопросника подключать новые содержательные блоки по мере появления новых антитабачных законодательных мер (Приложение 1).

Особенностью исследования ЭПОХА-РФ является широта охвата показателей по реализации мер во всех сферах российского антитабачного закона в сопоставлении с социально-демографическими показателями: в единую базу можно собрать информацию о статусе курения/потребления никотинсодержащих продуктов, истории попыток отказа от табака/никотина; об особенностях потребления табака/никотина, о часто потребляемых табачных/никотиновых продуктах, расходов на табачную/никотиновую продукцию, потребности в получении медицинской помощи в отказе от курения, о реализации медицинской помощи в отказе от потребления табака/никотина, информированности населения о вреде табака/никотинсодержащих продуктов и о нарушениях антитабачных законодательных норм относительно курения в общественных местах, рекламы и продвижения табачных/никотинсодержащих продуктов, в т.ч. нарушений в пунктах продаж, в разрезе социально-демографических характеристик: включая уровень образования, занятость, семейное положение, до-

ходы и материальное благосостояние, состояние здоровья, отношения к законодательному регулированию никотинсодержащих изделий и т.д.

Исследование ЭПОХА-РФ — единственный в России опрос, который является репрезентативным не только для страны в целом, но и для субъектов РФ, что позволяет оценивать полноту реализации антитабачных законодательных мер в субъектах РФ, проводить межрегиональные сравнения как в отношении исполнения комплекса законодательных норм, так и реализации отдельных мер закона. А наличие панельной составляющей исследования позволит оценивать эти процессы в динамике, что существенно повысит качество прогнозных разработок в отношении оценки эффективности этих мер.

И, наконец, результаты, полученные по реализации мер MPOWER по каждой из волн исследования в субъектах РФ, служат основанием для их оценки по разработанной нами Шкале интегральной оценки РАТЗ, которая, подводя результаты опроса под общий знаменатель, позволяет сравнивать регионы по полноте реализации антитабачных законодательных норм и оценивать эффективность реализации этих норм в отношении динамики распространенности курения и заболеваемости, и смертности от отдельных заболеваний, связанных с потреблением табака/никотина.

Аналитическая часть

Балльная оценка полноты мер РАТЗ в субъектах РФ с применением шкалы интегральной оценки РАТЗ. На основании результатов выборочных наблюдений взрослого населения относительно правоприменения основных антитабачных законодательных норм в субъектах РФ рассчитывается шкала интегральной оценки мер РАТЗ по основным мерам Российского антитабачного законодательства, соответствующим 6 основным мерам MPOWER ВОЗ и обеспечивающим охрану здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции: защита людей от окружающего табачного дыма, предложение помощи в прекращении употребления табака, предупреждения об опасности употребления табака, обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продажи и спонсорство табака, повышение налогов на табачные изделия. После принятия нового закона и приравнивания к регулированию табачных изделий регулирование новой никотинсодержащей продукции расчеты должны включать и реализацию мер MPOWER относительно электронных сигарет.

Расчет рекомендуется проводить по формуле: $\bar{X} = X/X_{\max} * X_w$,

где $\bar{X}$ — значение преобразованного показателя (балла) для данного региона, $X_{\max}$ — максимальное значение показателя в ряду данных по всему

списку субъектов РФ — участников исследования, и X_w — вес данного показателя, в соответствии с международной системой оценки, согласно которой налоговые-ценовые меры, как самые эффективные, оцениваются в 30 баллов из 100, далее, по степени значимости: меры по защите от окружающего дыма — в 22 балла, меры по информационной-коммуникационной политике — в 15 баллов, запрет рекламы и продвижения табачных изделий — в 13 баллов, графические и текстовые предупреждения на пачках табачных изделий и реализация медицинской помощи, направленная на преодоление курения — по 10 баллов. Максимально возможный балл равняется 100. Формула применяется к результатам реализации каждой из вышеуказанных законодательных мер во всех субъектах РФ, где проводится исследование. Подробная методология описана в Приложении 2 к Разделу 7.2 настоящих рекомендаций.

Далее с применением балльной оценки реализации законодательных мер по шкале РАТЗ субъекты РФ могут быть ранжированы по уровню реализации антитабачных законодательных мер.

Кроме того, шкала позволит сравнивать результаты внедрения мер антитабачного законодательства в целом, а также сравнить уровень реализации законодательных мер по-отдельности, делать соответствующие выводы в какой спектр антитабачной политики необходимо направить наибольшие усилия и в каком регионе.

Применение интегральной шкалы оценки позволяет оценить полноту правоприменения антитабачных мер в динамике и в долгосрочной перспективе, а также оценивать вклад этих мер в изменения распространенности потребления табака.

Предложенная нами шкала интегральной оценки РАТЗ основана на результатах изучения реализации антитабачных мер методом выборочного эпидемиологического исследования в 10 субъектах РФ в рамках мониторинга и оценки реализации антитабачной политики в соответствии с приказом Минздрава России, и в поэтому может быть применена только к этим 10 регионам. Однако при организации сбора информации о правоприменении антитабачных законодательных мер во всех 85 субъектах РФ путем выборочных опросов взрослого населения по предложенному дизайну, шкала позволит провести межрегиональные сравнения по эффективности внедрения антитабачных мер между всеми субъектами РФ.

И, наконец, балльная оценка полноты исполнения законодательных антитабачных мер в субъектах РФ позволит их применить на последующих этапах исследования в регулярной оценке эффективности реализации этих мер в отношении динамики распространенности потребления табака и иной никотинсодержащей продукции, а так-

же вклада этих мер в снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака/никотина.

7.2. Этап 2. Оценка эффективности реализации применяемых законодательных мер в отношении динамики распространенности потребления табака/никотина

Для оценки эффективности реализации применяемых законодательных мер в отношении динамики распространенности потребления табака/никотина в рамках осуществления положений “Методики проведения мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма, веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, сокращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции” (Приказ Минздрава России от 05.03.2021 № 170н) необходим регулярный мониторинг распространенности потребления табака.

Организационно-исследовательская часть

Сбор информации о распространенности потребления табака и иной никотинсодержащей продукции и ее динамике. Мониторинг динамики распространенности потребления табака и иной никотинсодержащей продукции в субъектах РФ можно осуществлять при помощи Федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам, регулярно проводимым Федеральной службой государственной статистики. В данной работе для мониторинга и оценки распространенности курения в динамике за период действия российского антитабачного закона использовались данные Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения, проведенного в 2013 и 2018 гг. Выборочное наблюдение поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения, проведено во исполнение постановления Правительства РФ от 27 ноября 2010 г. № 946 “Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения”, а также плана мероприятий по реализации в 2016–2020 гг. Концепции демографической политики РФ на период до 2025 г. Единицей наблюдения является частное домашнее хозяйство и члены домохозяйства. Состав домохозяйства устанавливался на момент проведения опроса. Опрашивался один из членов домохозяйства, женщина или мужчина в возрасте 15 и более лет. Выборочное наблюдение поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения, проводилось во всех субъектах РФ с охватом 15 тыс. домохозяйств.

Уровень представительности результатов — в целом по РФ. Однако исследование предоставляет данные о распространенности курения в субъектах РФ, что дает возможность проводить межрегиональные сравнения.

Для дальнейшего мониторинга распространенности потребления табака и иной никотинсодержащей продукции можно использовать результаты Выборочного наблюдения состояния здоровья населения, проведенного в 2019 и 2020 гг, которое организуется в целях получения статистической информации, характеризующей приверженность населения здоровому образу жизни, состояние здоровья, поведенческие факторы риска: потребление табака, алкоголя, пищевые привычки, физическую активность.

Выборочное наблюдение состояния здоровья населения проводится во исполнение постановления Правительства РФ от 27 ноября 2010 г. № 946 “Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения” (далее — постановление Правительства РФ от 27 ноября 2010 г. № 946) и п. 1.8.15 Федерального плана статистических работ, утвержденного распоряжением Правительства РФ от 6 мая 2008 г. № 671-р.

Выборочное наблюдение состояния здоровья населения организуется во всех субъектах Российской Федерации с охватом в 2019 и 2020 гг. 60 тыс. домохозяйств. Основой для формирования выборки в ходе подготовки наблюдения служила территориальная выборка многоцелевого назначения на базе информационного массива Всероссийской переписи населения 2010 г, (в последующем, вероятно, 2021 г). Единицей отбора является счетный участок. Уровень представительности результатов — в целом по городскому и сельскому населению РФ, по отдельным социально-демографическим группам населения.

Другой показатель, позволяющий объективно оценить потребление табака в стране и в субъектах РФ — розничные продажи сигарет и папирос на душу населения (тыс. штук), а также розничные продажи иных никотинсодержащих продуктов на душу населения (также в единицах продукта). Этот показатель используется для оценки потребления табака чаще, чем распространенность курения, как более объективный [9]. Этот показатель включен в Целевые показатели реализации Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в РФ на период до 2035 г и дальнейшую перспективу и мониторируется только с 2018 г. Именно по этой причине этот показатель не был использован в данном исследовании, одна-

ко он ежегодно собирается Федеральной службой государственной статистики, и целесообразно его использовать для оценки реализации антитабачной политики и сравнительной оценки реализации антитабачных законодательных мер в субъектах РФ.

Аналитическая часть

Применение результатов оценки полноты реализации антитабачных мер по шкале РАТЗ к результатам распространенности потребления табака в субъектах РФ. Результаты выборочных наблюдений Росстата необходимы для оценки динамики распространенности потребления табака и иных никотинсодержащих продуктов в разных социально-демографических группах населения и в субъектах РФ, и анализа их в зависимости от полноты реализации мер антитабачной политики в регионах.

В работе проанализированы связи полноты реализации 6 основных антитабачных мер, выраженной в баллах по интегральной шкале оценки РАТЗ, с динамикой распространенности курения в 10 субъектах РФ и выявлены статистически значимые ассоциации. Показано, что для выявления зависимости распространенности потребления табака и относительной ее динамики за исследуемый период от полноты реализации комплекса антитабачных мер (либо отдельных мер) целесообразен корреляционный ранговый анализ Спирмена с калькуляцией коэффициента корреляции с 95% доверительным интервалом (ДИ) и с помощью точечных диаграмм.

Кроме того, рекомендуется проводить линейный регрессионный анализ для выявления ассоциаций между полнотой реализации отдельных антитабачных мер (измеряемых в баллах по шкале РАТЗ) в качестве независимых переменных и уровнем распространенности потребления табака в конечной точке времени, и относительной динамикой распространенности потребления табака за исследуемый период — в качестве зависимых переменных. Также для выявления независимого эффекта каждой из антитабачных мер (компонентов шкалы РАТЗ) рекомендуется применять модель линейной множественной регрессии с поправкой на все эти компоненты. Диагностические тесты необходимы для проверки насколько модель линейной регрессии подходит для анализа в отношении допущений о линейности, нормальности процентного изменения распространенности курения в конечной точке времени и однородности дисперсии (гомоскедастичности).

С помощью данного анализа в работе продемонстрирована эффективность реализации антитабачных мер в отношении снижения распространенности курения за 5 лет действия ФЗ от 23.02.2013 № 15-ФЗ. Показано, что более полная реализация норм антитабачного закона в 10 субъектах РФ ассоциирована с более низкой распространенностью курения среди населения в 2018г и с более выра-

женным снижением распространенности курения с 2013 по 2018гг. Из отдельных мер антитабачной политики наиболее значимыми для снижения распространенности курения оказались реализация информационной политики и оказания медицинской помощи в отказе от курения. Эти же меры в сочетании с реализацией налогово-ценовых мер вносили наибольший вклад в низкие показатели распространенности курения в 2018г.

Оценка эффективности реализации антитабачных мер в отношении снижения распространенности курения в этой работе основывалась на результатах изучения исполнения норм антитабачного закона (и, соответственно, шкалы РАТЗ) в 10 субъектах РФ. Тем не менее даже такой небольшой объем выборки не явился препятствием для получения достоверных результатов. При организации мониторинга реализации мер антитабачной политики во всех регионах РФ можно будет добиться большей статистической мощности исследования и, соответственно, большей значимости результатов.

7.3. Этап 3. Оценка вклада реализации антитабачной политики в снижение заболеваемости и смертности населения от отдельных болезней, связанных с потреблением табака

Глобальная цель российской антитабачной политики, озвученная в Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иных никотинсодержащих продуктов до 2035 года и дальнейшую перспективу (Распоряжение Правительства РФ от 18 ноября 2019г № 2732-р) — снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака и иных никотинсодержащих продуктов. В целях оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на охрану здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака/никотина, Министерство здравоохранения Российской Федерации осуществляет сбор, обработку, анализ и оценку информации о распространенности заболеваний, связанных с потреблением табака или потреблением никотинсодержащей продукции, и о смертности от указанных заболеваний, в рамках осуществления “Методики реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и веществ, выделяемых при потреблении никотинсодержащей продукции, сокращение потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции” (Приказ Минздрава РФ от 5 марта 2021г № 170н).

Организационно-исследовательская часть

Сбор информации о заболеваемости населения основными болезнями, связанными с потреблением табака/никотина. В целях оценки эффективности

политических антитабачных мер и их влияния на динамику заболеваемости от болезней, связанных с потреблением табака, необходим качественный сбор данных о заболеваемости населения основными болезнями, связанными с потреблением табака/никотина. Рекомендуется использовать данные ГЗ как наименее подверженных влиянию сторонних факторов, например, таких как диспансеризация населения, которая обычно влечет за собой рост общей заболеваемости, со случаями, выявленными впервые. По этому же принципу рекомендуется отбирать заболевания для анализа — в основном либо острые состояния, либо обострения хронических заболеваний, наиболее подверженных изменениям средовых факторов, например, воздействия табачного дыма. В международных исследованиях указывается на опыт изучения влияния антитабачных мер на смертность от болезней, связанных с табаком. В нашей работе мы таковые не изучали, но методология, которая применена в данной работе, может также быть применена для анализа динамики смертности от отдельных заболеваний, связанных с потреблением табака/никотина.

Таким образом, проводится сбор информации о случаях госпитализаций и смертности по поводу отдельных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и болезней органов дыхания (БОД) на обозначенный период времени для последующего их анализа относительно дат введения законов, регулирующих табачную/никотинсодержащую продукцию. Данные о ежегодных случаях госпитализаций можно получить из сведений годовых статистических отчетов по формам федерального и отраслевого статистического наблюдения № 14 по РФ по выбранным нозологиям. Данные о ежемесячных случаях госпитализаций можно получить из отчетов территориальных фондов обязательного медицинского страхования. Анализ данных о ежемесячных случаях госпитализаций необходим для оценки законов, принятых относительно недавно, когда временной интервал после принятия закона недостаточно длительный, чтобы оценивать его в годах.

Аналитическая часть

Анализ динамики ГЗ отдельными ССЗ и БОД относительно дат внедрения антитабачного закона и оценка вклада реализации антитабачных мер в эту динамику. Для оценки динамики ГЗ отдельными ССЗ и БОД относительно дат принятия законодательных антитабачных/антиникотиновых мер применяется метод прерванных временных рядов (Interrupted time series — ITS) с использованием регрессии Пуассона. Анализ выявляет степень изменения уровня госпитализаций относительно года или месяца принятия антитабачных/антиникотиновых законов, измеряемых в Rate Ratio (RR) уровня госпитализаций после принятия закона по сравнению с периодом до его принятия и 95% ДИ.

Оценка вклада реализации антитабачных мер в снижение ГЗ ССЗ и БОД в зависимости от полноты их реализации в субъектах РФ осуществляется путем корреляционного анализа между относительной динамикой уровня госпитализаций по отдельным нозологиям после принятия закона по сравнению с периодом до его принятия (в % RR), результатов оценки полноты реализации антитабачных законодательных мер по шкале РАТЗ в субъектах РФ, а также с показателями динамики потребления табака (никотина) в этих субъектах РФ с вычислением коэффициента рангов Спирмена (gsr) с 95% ДИ. Ассоциации между показателями полноты реализации антитабачных мер в субъектах РФ с показателями динамики потребления табака (никотина) и показателей динамики ГЗ отдельными ССЗ и БОД до и после внедрения закона можно также анализировать путем линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента регрессии (β) и 95% ДИ.

Эти же методы анализа можно использовать для оценки вклада реализации антитабачных мер на динамику смертности населения от отдельных заболеваний, связанных с потреблением табака.

Индикаторы оценки всех трех этапов системы мониторинга и оценки антитабачной политики подробно описаны в таблице 1, в которой представлена схема организации и проведения всего цикла исследования.

8. Результаты оценки реализации мер антитабачной политики

Для оценки мер антитабачной политики анализировались результаты одномоментного популяционного исследования — репрезентативного опроса взрослого населения в десяти субъектах Российской Федерации, проведенного в 2017 и 2018гг, ЭПОХА-РФ. Выборка была сформирована на основе многоступенчатого территориального вероятностного отбора, построенного таким образом, чтобы представлять население Российской Федерации 18 лет и старше, и стратифицирована по статусу курения. Объем выборки в 10 субъектах РФ в 2017-2018гг составил 11625 человек, из них 6569 курящих, 2377 бывших курящих и 2679 никогда не куривших.

На основе полученных результатов изучались полнота реализации и правоприменения основных антитабачных законодательных мер, признанных Всемирным банком и ВОЗ самими затратно-эффективными в борьбе с табаком в мире.

8.1. Результаты оценки исполнения основных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ

Оценка реализации основных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ проводи-

Таблица 1

Модель организации и проведения мониторинга
и оценки реализации мер антитабачной политики

Этап	Цель	Задача	Механизмы реализации и источники данных	Индикаторы оценки
1	2	3	4	5
I	Мониторинг и оценка исполнения мер антитабачной политики в субъектах РФ	Мониторинг исполнения мер антитабачной политики	Организация регулярных выборочных наблюдений по изучению реализации антитабачного закона. - Организация/составление панелей респондентов из случайной выборки. - Организация/проведение опросов по унифицированной анкете.	Доля респондентов, отметивших факты нарушений/соблюдений законодательных мер: - запрета курения в общественных местах; - запрета рекламы и продвижения табачной/никотиновой продукции; - в оказании медицинской помощи в отказе от курения; - в реализации ценовой политики; - в реализации информационно-коммуникационной политики; - по упаковке и маркировке табачной/никотиновой продукции.
		Оценка полноты реализации мер антитабачного закона в субъектах РФ	Бальная оценка полноты реализации мер антитабачного закона в субъектах РФ с применением шкалы интегральной оценки РАТЗ. - Расчет баллов правоприменения антитабачных мер по шкале интегральной оценки РАТЗ. - Межрегиональные сравнения и ранжирование субъектов РФ по полноте реализации мер антитабачного закона.	Сумма баллов для каждого субъекта РФ по исполнению антитабачных мер по шкале РАТЗ: Сумма баллов по - налоговым-ценовым мерам — из возможных (30); - мерам о защите от окружающего дыма — из возможных (22); - мерам информационной-коммуникационной политики — из возможных (15); - запрету рекламы и продвижения табачных изделий — из возможных (13); - графическим и текстовым предупреждением на пачках табачных изделий — из возможных (10); - реализация медицинской помощи, направленная на преодоление курения — из возможных (10); - суммарный балл по комплексу всех мер — из возможных (100).
II	Оценка эффективности реализации антитабачной политики	Оценка динамики потребления табака/никотина за обозначенный период	- Мониторинг динамики распространенности потребления табака и иной никотинсодержащей продукции в субъектах РФ. Источники данных: Федеральные статистические наблюдения по социально-демографическим проблемам Федеральной службы государственной статистики. - Мониторинг динамики розничных продаж табачной/никотинсодержащей продукции (в натуральном выражении). Источники данных: Федеральная служба государственной статистики.	- Распространенность курения/потребления иной никотинсодержащей продукции; - Относительная динамика распространенности курения/потребления иной никотинсодержащей продукции за обозначенный период; - Розничные продажи сигарет и папирос на душу населения (тыс. штук); - Относительная динамика розничных продаж сигарет и папирос на душу населения (тыс. штук).
		Оценка эффективности реализации антитабачных мер в отношении снижения потребления табака/никотина	- Анализ зависимости динамики потребления табака/никотина от полноты реализации мер антитабачной политики. - Корреляционный анализ результатов оценки полноты реализации антитабачных мер по шкале РАТЗ и показателей потребления табака (никотина)/динамики потребления табака (никотина). - Анализ ассоциаций полноты реализации антитабачных мер в субъектах РФ с показателями потребления табака (никотина)/динамики потребления табака (никотина).	Коэффициент корреляции рангов Спирмена (rsp) с 95% ДИ: - между суммарным баллом по шкале РАТЗ (комплекс мер) и показателями потребления табака/никотина (распространенность курения или объем продаж); - между суммарным баллом по шкале РАТЗ (комплекс мер) и относительной динамикой, и показателями потребления табака/никотина; - между баллами за отдельные меры по шкале РАТЗ и показателями потребления табака/никотина; - между баллами за отдельные меры по шкале РАТЗ и относительной динамикой показателей потребления табака/никотина. Коэффициент множественной линейной регрессии (β) и 95% ДИ, характеризующий: - ассоциации реализации антитабачных мер (в баллах) с показателями потребления табака/никотина; - ассоциации реализации антитабачных мер (в баллах) с показателями динамики потребления табака/никотина за обозначенный период.

Таблица 1. Продолжение

Этап	Цель	Задача	Механизмы реализации и источники данных	Индикаторы оценки
1	2	3	4	5
III		Оценка вклада реализации анти-табачных мер в снижение госпитальной заболеваемости ССЗ и БОД	Мониторинг динамики госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД: - Мониторинг ежегодной госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД за обозначенный период времени (источник данных: официальная статистика). - Мониторинг ежемесячной госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД за обозначенный период времени (источники данных: Территориальный фонд обязательного медицинского страхования). - Анализ динамики госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД относительно дат принятия законодательных антитабачных/антиникотиновых мер по методу прерванных временных рядов. - Мониторинг показателей стандартизированной смертности от отдельных ССЗ за обозначенный период времени (источник данных: официальная статистика). - Анализ динамики стандартизированной смертности от отдельных ССЗ относительно дат принятия законодательных антитабачных/антиникотиновых мер по методу прерванных временных рядов.	Ежегодные данные случаев госпитализаций по отдельным ССЗ и БОД за обозначенный временной период до и после принятия закона: - Уровень ежегодных госпитализаций по отдельным ССЗ и БОД на 100 тыс. населения за обозначенный временной период до и после принятия закона. Ежемесячные данные госпитальной заболеваемости ССЗ и БОД за обозначенный временной период до и после принятия закона: - Уровень ежемесячных госпитализаций по отдельным ССЗ и БОД на 100 тыс. населения за обозначенный временной период до и после принятия закона. Ежегодные данные стандартизированной смертности от отдельных ССЗ на 100 тыс. населения: - RR случаев госпитализаций и 95% ДИ (по результатам Пуассоновой регрессии) по - отдельным ССЗ, - отдельным БОД. % относительной динамики RR случаев госпитализаций (% RR) и 95% ДИ по - отдельным ССЗ, - отдельным БОД. - RR показателей стандартизированной смертности и 95% ДИ (по результатам Пуассоновой регрессии) от отдельных ССЗ. % относительной динамики RR показателей стандартизированной смертности (% RR) и 95% ДИ от отдельных ССЗ.
		Оценка вклада реализации анти-табачных мер в снижение госпитальной заболеваемости ССЗ и БОД в зависимости от полноты реализации этих мер в субъектах РФ	- Анализ связей между полнотой реализации антитабачных мер в субъектах РФ и их вклада в снижение заболеваемости отдельными ССЗ и БОД. - Корреляционный анализ результатов оценки полноты реализации антитабачных мер по шкале ПАТЗ, показателей динамики потребления табака (никотина) и показателей динамики госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД до и после внедрения закона. - Анализ ассоциаций полноты реализации антитабачных мер в субъектах РФ с показателями динамики потребления табака (никотина) и показателей динамики госпитальной заболеваемости отдельными ССЗ и БОД до и после внедрения закона.	Коэффициент корреляции рангов Спирмена (rsp) и 95% ДИ: - между суммарным баллом по шкале ПАТЗ (комплекс мер) и % RR случаев госпитализаций по отдельным ССЗ/БОД. - между баллами за отдельные меры по шкале ПАТЗ и % RR случаев госпитализаций по отдельным ССЗ/БОД. - между суммарным баллом по шкале ПАТЗ (комплекс мер), показателями потребления табака (распространенность курения или розничных продаж) и % RR случаев госпитализаций по отдельным ССЗ/БОД. - между баллами за отдельные меры по шкале ПАТЗ, показателями потребления табака (распространенность курения или розничных продаж) и % RR случаев госпитализаций по отдельным ССЗ/БОД. Коэффициент линейной регрессии (β) и 95% ДИ, характеризующий: - ассоциации реализации антитабачных мер (в баллах) с % RR случаев госпитализаций по отдельным ССЗ/БОД.

Примечание: БОД — болезни органов дыхания, ДИ — доверительный интервал, ПАТЗ — реализация антитабачного закона, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, RR — Rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций).

лась на основе результатов опроса ЭПОХА-РФ о соблюдении основных законодательных норм по регулированию табака в 10 регионах РФ. Подроб-

ные результаты этого опроса относительно исполнения основных 6 антитабачных законодательных мер, соответствующих мерам MPOWER ВОЗ (мер

налогово-ценовой политики; мер по защите от окружающего дыма; мер информационной-коммуникационной политики; запрета рекламы и продвижения табачных изделий; действенности графических и текстовых предупреждений на пачках табачных изделий и реализации медицинской помощи по преодолению курения), описаны в нашей публикации [10] и представлены в Приложении 2 к данным рекомендациям. На основании результатов опроса населения относительно реализации соблюдения антитабачных законодательных мер оценивалась полнота их реализации в 10 субъектах РФ.

8.2. Результаты оценки полноты реализации мер антитабачной политики в 10 субъектах РФ. Интегральная оценка реализации антитабачных законодательных мер (шкала РАТЗ)

Анализ реализации законодательных антитабачных мер в 10 субъектах РФ за 2017 и 2018гг показал, что государственная политика в отношении регулирования табака осуществляется в разных регионах далеко не равномерно, и это касается как отдельных регионов, так и полноты исполнения отдельных антитабачных мер.

Для оценки полноты исполнения отдельных антитабачных мер и проведения межрегиональных сравнений нами разработана интегральная шкала РАТЗ. Шкала РАТЗ разработана на основе результатов одномоментного исследования ЭПОХА-РФ. В разработке шкалы применялась методология балльной оценки комплекса антитабачных мер, предложенной международной группой экспертов для сравнения мер антитабачной политики в разных странах [11], и результаты мониторинга исполнения 6 самых эффективных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ. Таким образом, как и в международной системе балльной оценки, каждой из 6 основных антитабачных мер путем экспертной оценки присваивалось определенное максимальное количество баллов, в зависимости от значимости данной меры для эффективности антитабачной политики. Ценовым мерам, как самым эффективным, присваивалось 30 баллов из 100, мерам по защите от окружающего дыма — 22 балла, мерам информационной-коммуникационной политики — 15 баллов, запрету рекламы и продвижения табачных изделий — 13 баллов, графическим и текстовым предупреждениям на пачках табачных изделий и реализации медицинской помощи по преодолению курения — по 10 баллов [10].

На основе анализа результатов реализации 6 основных, по признанию ВОЗ и Всемирного банка, законодательных антитабачных мер в 10 регионах и применения системы балльной оценки этих мер, разработанной международной группой экспертов для сравнения антитабачной политики в разных

странах [11], для каждого из 10 субъектов были рассчитаны баллы реализации мер антитабачной политики [10].

Подробный расчет по формуле, позволяющей оценить в баллах по разработанной нами интегральной шкале реализации антитабачных законодательных мер (РАТЗ) полноту реализации этих мер в регионах РФ, а также результаты сравнения реализации мер антитабачной политики в 10 субъектах РФ, основанные на данных опроса ЭПОХА-РФ, и рассчитанные по шкале балльной оценки РАТЗ, представлены в публикации Гамбарян М. Г. и Драпкиной О. М. (2020) [10] и в Приложении 2 к этим рекомендациям.

9. Результаты оценки эффективности реализации антитабачной политики

Несмотря на то, что ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” регулирует оборот и потребление табака на всей территории РФ, и исполнение норм закона одинаково обязательно для всех субъектов РФ, полнота правоприменения и реализации отдельных норм варьирует между субъектами, как показано выше.

Для оценки эффективности реализации мер антитабачной политики в отношении распространенности курения в регионах анализированы результаты измерения полноты реализации и правоприменения основных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ. Разработанная и представленная нами интегральная шкала оценки РАТЗ (шкала РАТЗ) позволяет оценить полноту правоприменения основных антитабачных мер в 10 субъектах РФ [10].

Ассоциации оценивались с использованием моделей корреляционного и многомерного линейного регрессионного анализа в статистическом пакете STATA 11.2.

9.1. Результаты оценки динамики распространности потребления табака

Данные о распространенности курения были получены из Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения за 2013г и 2018г, проведенного Федеральной службой государственной статистики (Росстат) в 2013г и 2018г среди взрослого населения 15 лет и старше [12].

Распространенность потребления табака по РФ в 2018г составляла 27,3%: 46,4% среди мужчин и 14,6% среди женщин. В исследуемых регионах она варьировала от 12,2% (27,1% среди мужчин и 1,2% среди женщин) в Чувашской республике до 32,1% (50,3% и 21,1%, соответственно) в Приморском крае. С 2013 по 2018гг распространенность

курения в РФ снизилась на 3,7% — преимущественно среди мужчин: 4,3%. В наибольшей степени распространенность курения сократилась в Чувашской Республике — на 27,8%, в наименьшей степени — в Новосибирской области — на 1,3%. В трех регионах: в Приморском крае, Архангельской и Тюменской областях распространенность курения, наоборот, выросла на 7,7%; 2,1% и 31,8%, соответственно. Насколько различалась полнота реализации отдельных антитабачных законодательных норм и всего пакета антитабачных мер в целом, оцениваемых по шкале РАТЗ в 10 субъектах РФ, подробно описано в нашей публикации “Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018г” [13] и в Приложении 3 к этим рекомендациям. Эти данные легли в основу анализа ассоциаций между динамикой распространенности курения за 5 лет действия основного антитабачного закона в России в 10 субъектах РФ с полнотой реализации антитабачных мер в этих субъектах.

9.2. Результаты оценки эффективности реализации антитабачных мер в отношении снижения распространенности потребления табака

Насколько эти различия между регионами связаны с полнотой реализации отдельных антитабачных законодательных норм и всего пакета антитабачных мер в целом, оцениваемых по шкале РАТЗ в 10 субъектах РФ, оценивалось посредством рангового корреляционного анализа Спирмена с вычислением рангового коэффициента Спирмена с 95% ДИ и многомерного линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента β и 95% ДИ.

Выявлено, что чем полнее реализация антитабачных мер — тем ниже распространенность курения в 2018г ($r_{sp}=-0,564$; $p=0,03$) и более выражена ее динамика с 2013г по 2019г ($r_{sp}=0,627$; $p=0,02$). Наибольший вклад в низкие показатели распространенности курения в 2018г из всех антитабачных мер вносит реализация налогово-ценовых мер ($\beta=-0,485$; $p=0,011$); информационной политики ($\beta=-2,388$; $p=0,008$); и оказания медицинской помощи в преодолении потребления табака ($\beta=-0,897$; $p=0,097$).

Подробно об этих ассоциациях описано в публикации Гамбарян М. Г. и Драпкиной О. М. (2021) [13] и в Приложении 3.

10. Результаты оценки вклада реализации антитабачных законодательных мер в изменения показателей здоровья

Российская политика по противодействию потреблению табака направлена не только на сни-

жение распространенности курения в стране, но, в долгосрочной перспективе — на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [14]. Соответственно, от эффективной реализации антитабачных законодательных мер, направленных на защиту населения от окружающего табачного дыма, запрет рекламы и продвижения табачной и иной никотинсодержащей продукции, информирование населения о вреде табака, оказание медицинской помощи курящим в отказе от курения и повышение налогов на табачную продукцию [15, 16], зависит достижение поставленных целей.

Результаты исследований, проведенных в разные годы в зарубежных странах, показывают, что антитабачные законодательные меры, например, запрет курения в общественных местах, могут способствовать снижению возникновения острых сердечно-сосудистых событий и бронхолегочных заболеваний среди населения [15, 17–19]. Существующие исследования относительно воздействия антитабачных законов на уровень заболеваемости острыми бронхо-легочными заболеваниями в большинстве своем посвящены изучению воздействия антитабачных законов, в частности законов о запрете курения в общественных местах, на уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей у детей [20–22], и большинство из них демонстрируют снижение заболеваемости этими заболеваниями у детей после внедрения законодательных мер. В работах, посвященных изучению влияния антитабачных мер на динамику ГЗ респираторными заболеваниями у взрослых, исследователи охватывают весь спектр бронхолегочных заболеваний, включая обострения хронических бронхитов, хроническую обструктивную болезнь легких, астму и, лишь немногие — респираторные инфекции [23, 24] и единицы — пневмонии у взрослых [25].

Мы проанализировали насколько реализация антитабачных законодательных мер может быть связана с динамикой уровня ГЗ по поводу отдельных коронарных болезней (на примере инфаркта миокарда (ИМ) и стенокардии) и острых заболеваний нижних дыхательных путей (на примере пневмоний).

Подробнее результаты анализа ассоциации мер РАТЗ с уровнем ГЗ по поводу ИМ и стенокардии, а также пневмонии в РФ в целом и в 10 субъектах РФ и результаты сравнительной оценки эффективности реализации антитабачных мер в отношении динамики уровня ГЗ этими болезнями в 10 субъектах РФ описаны в публикации [26] и в Приложении 4 к этим рекомендациям.

Результаты оценки вклада реализации антитабачных мер в снижение ГЗ отдельными ССЗ и БОД

Для оценки динамики ГЗ до и после внедрения мер РАТЗ использовались данные о количестве госпитализаций из сведений годовых статистических

отчетов по формам федерального и отраслевого статистического наблюдения № 14 по РФ в целом и по 10 регионам, включенным в анализ, по поводу диагнозов при выписке из стационара “стенокардия” и “острый и повторный инфаркт миокарда”: коды I20, I21 и I22 по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и диагнозов “пневмония”: коды J12-18 МКБ-10 за 2005-2019гг. Также анализировались случаи госпитализаций с диагнозом “хронические ревматические болезни сердца” (I05-I09), с диагнозом “бронхиальная астма” (J45-46), в качестве контроля. В данном исследовании анализировалась динамика уровня госпитализаций на 100 тыс. населения (уровень госпитализаций рассчитывался как соотношение числа случаев госпитализаций к численности взрослого населения) по вышеуказанным нозологиям среди взрослого населения — 18 лет и старше по Российской Федерации и следующим 10 регионам: Чувашская Республика, Краснодарский край, Приморский край, Архангельская, Астраханская, Белгородская, Новосибирская, Оренбургская, Самарская и Тюменская области.

Данные о случаях госпитализаций по поводу вышеуказанных диагнозов анализировались за периоды до и после реализации мер Закона. Мы применяли дизайн ITS для анализа воздействия мер РАТЗ на уровень госпитализаций по поводу этих состояний. Модели основаны на временных рядах случаев ежегодных госпитализаций по диагнозам стенокардия, ИМ и пневмонии за период до внедрения мер Закона — с 2005 по 2013гг и после него — с 2014 по 2019гг в РФ и в 10 российских регионах, указанных выше. В анализе использовались абсолютные значения случаев госпитализаций, соответствующие распределению Пуассона, которые впоследствии трансформировались в относительные величины уровня госпитализаций путем соотношения их к данным численности населения (в логарифмах). Оценивались траектории изменения уровня госпитализаций со стенокардией и ИМ до вступления в силу антитабачного Закона, изменения непосредственно после вступления в силу Закона, а также последовательная динамика уровня госпитализаций в период после введения в действие антитабачного Закона, что позволяет оценить долгосрочные тренды уровня госпитализаций этими состояниями.

Выявлено снижение уровня госпитализаций со стенокардией после внедрения Закона (по сравнению с периодом до его внедрения) на 16,6%: $RR=0,829$, $p=0,001$; снижение уровня госпитализаций ИМ на 3,5%: $RR=0,962$, $p=0,019$, и снижение уровня госпитализаций пневмониями — на 14,3%: $RR=0,88$, $p=0,011$. Однако относительная динамика уровня госпитализаций по поводу стенокардии, ИМ и пневмоний после внедрения мер антитабач-

ного закона, по сравнению с периодом до его внедрения, была неравномерная в разных регионах и составляла: в Чувашской республике — по стенокардии: -15,1%; ИМ: -12,1%; пневмонии: -27,5%; в Краснодарском крае — -12,4%, -1,4%, -4%, соответственно; в Приморском крае — 0,7%, 27,2%, 1,1%; в Архангельской области — -8,9%, -1,5%, -14,7%; в Астраханской области — -24,7%, -24,6%, -17,8%; в Белгородской области — -10,6%, -9,3%, -27,4%; в Новосибирской области — -12,2%, -9,8%, -4,6%; в Оренбургской области — -30,7%, -0,7%, -10,4%; в Самарской области — -16,4%, -12,2%, -32,4%; в Тюменской области — -4,9%, -13,3% и -13,2%, соответственно. Такой разброс может быть обусловлен полнотой исполнения антитабачных законодательных мер.

Подробнее об этих результатах описано в публикации Гамбарян М.Г. и др. (2021) [26] и в Приложении 4.

Результаты оценки вклада реализации антитабачных мер в снижение ГЗ ССЗ и БОД в зависимости от полноты реализации этих мер в субъектах РФ

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

Показано: чем полнее реализация комплекса антитабачных мер — тем более выражено снижение уровня ГЗ стенокардией: $rsp=-0,636$ ($p=0,005$); чем полнее исполнение запрета курения в общественных местах, тем более выражено снижение уровня ГЗ ИМ: $rsp=-0,793$ ($p<0,001$) и пневмониями: $rsp=-0,55$ ($p=0,042$). Чем полнее реализация медицинской помощи по отказу от курения, тем более выражено снижение уровня госпитализаций по поводу стенокардии: $rsp=-0,554$ ($p=0,042$); ИМ: $rsp=-0,736$ ($p=0,027$) и пневмонии: $rsp=-0,763$ ($p<0,001$).

Также снижение ГЗ стенокардией на период после внедрения антитабачного закона коррелирует с распространенностью курения в 2018г: $rsp=0,772$,

95% ДИ с 0,401 до 1,144 ($p < 0,001$), с распространенностью курения в 2019г: $gsp = 0,609$, 95% ДИ с 0,158 до 1,06 ($p = 0,008$), и коррелирует с динамикой распространенности курения с 2013 по 2018г: $gsp = -0,809$; 95% ДИ с -1,141 до -0,477, ($p < 0,001$); динамика ГЗ ИМ и пневмониями коррелирует с распространенностью курения в 2019г: $gsp = 0,582$, 95% ДИ с 0,07 до 1,09 ($p = 0,027$) и $gsp = 0,7$, 95% ДИ с -0,08 до 2,25 ($p < 0,05$), соответственно.

Выявлены значимые ассоциации снижения уровня госпитализаций по поводу ИМ с реализацией запрета курения в общественных местах ($\beta = -4,26$; $p = 0,031$) и с реализацией помощи в отказе от курения ($\beta = -3,21$; $p = 0,039$); а также снижения уровня госпитализаций по поводу пневмоний с показателями реализации помощи в отказе от курения ($\beta = -4,21$; $p = 0,02$).

Подробнее эти результаты описаны в публикации Гамбарян М. Г. и др. (2021) [26] и в Приложении 4 к этим рекомендациям.

Заключение

Система мониторинга и оценки реализации и эффективности законодательства по охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака, построенная на последовательном осуществлении задач трех этапов, обеспечит регулярное получение

достоверной информации не только о масштабах реализации законодательных антитабачных мер в субъектах РФ и в стране в целом, но и позволит оценить эффективность реализации этих мер относительно динамики потребления табака/никотина и их вклад в динамику показателей заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака/никотина.

Результаты систематического мониторинга и оценки правоприменения антитабачных законодательных мер в субъектах РФ рекомендуется использовать для информирования органов исполнительной власти субъектов РФ, органов местного самоуправления и населения о масштабах потребления табака и правоприменения норм Закона на территории субъектов РФ, и реализуемых и/или планируемых мероприятиях по сокращению потребления табака/никотина. Результаты Мониторинга и оценки также могут быть рекомендованы для использования в законотворческой деятельности органов законодательной власти и в работе органов исполнительной власти в целях усовершенствования мер Федерального антитабачного закона и механизмов его реализации для принятия эффективных управленческих решений, направленных на снижение потребления табака и иных никотинсодержащих продуктов, заболеваемости и смертности от болезней, связанных с табаком/никотином.

Приложение 1. Вопросники исследования “Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака”

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ		ОК1
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»		
индивидуальный вопросник		Check&Move Data
ИДЕНТИФИКАЦИОННАЯ ЧАСТЬ		
Id1	Код региона	варианты ответа: (25, 30, 31, 54, 56)
Id2	Вид населенного пункта	варианты ответа: (1, 2)
Id3	Код домохозяйства	варианты ответа: (1 - 5000)
Id4	Номер респондента	варианты ответа: (1 - 20)
Id5	Код интервьюера	варианты ответа: (1 - 100)
Id6	Дата получения информированного согласия (дд.мм.гггг или дд/мм/гггг - зависит от настроек Вашей системы)	
Id7	Дата интервью (дд.мм.гггг или дд/мм/гггг - зависит от настроек Вашей системы)	
Id8	Время интервью (при вводе времени необходимо указывать часы и минуты (0 в том числе), разделенные двоеточием (:))	
Id8.1	начало (ч:мм)	
Id8.2	конец (ч:мм)	
Status(Id9)	Статус курения	варианты ответа: (1, 2, 3)
ОБЩАЯ ЧАСТЬ И ИНФОРМАЦИЯ О РЕСПОНДЕНТЕ		
№ вопроса	Данные	
1.	Дата рождения (дд.мм.гггг)	
2.	Пол	
3.	Каково у Вас образование?	варианты ответа: (1, 2)
4.	Работа/занятость	варианты ответа: (1, 2, 3)
5.	Ваше семейное положение	варианты ответа: (1, 2, 3, 4)
		варианты ответа: (1, 2)

Инструкция по работе с формой

- Введите данные в ячейки.
- По окончании ввода проконтролируйте, чтобы последнее значение было действительно введено (для этого нажмите "Enter" или переместите курсор в другую ячейку).
- Затем нажмите на виртуальную кнопку "Check&Move Data", которая расположена на листе рядом с заголовком формы. Или нажмите сочетание клавиш Ctrl+K (английский язык) при работе в Windows (или Opt-Cmd-k при работе в Mac OS), которая расположена на листе рядом с заголовком формы. Или нажмите сочетание клавиш Ctrl+K (английский язык) при работе в Windows (или Opt-Cmd-k при работе в Mac OS).
- Если ошибок нет, то введенные данные перенесутся на лист "Data" и форма будет готова к новому вводу.
- Если при вводе были нарушены правила заполнения, то надпись "ОК1" в поле E1 сменится на "НАРУШЕНЫ ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ. ДАННЫЕ НЕ МОГУТ БЫТЬ ПЕРЕНЕСЕНЫ!!!". И ниже синим цветом будут выведены пояснения к найденным нарушениям.
- Внесите требуемые исправления. В том случае, если какая-то информация в вопроснике пропущена и не может быть восстановлена, введите (888888). Повторите действия, описанные в пп. 2-3.
- Повторите п.6, пока данные не перенесутся на лист "Data" (форма очистится, в поле E1 появится надпись "ОК1").

*. При внесении исправлений можно нажимать "Check&Move Data" или Ctrl+K (Opt-Cmd-k) как после внесения

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ КУРЯЩИХ И БЫВШИХ КУРЯЩИХ согласно правилам, если и только если на Вопрос Status(id9) - ответы "1" или "2")	
11.	В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ, как часто Вы потребляете табачные изделия (сигареты, папиросы, самокрутки)? варианты ответа: (1, 2, 3, 9) <i>При ответе "1" или "2" на данный вопрос ответы на Вопросы 12, 13 недопустимы и обязателен ответ на Вопрос 14</i>
12.	Как часто Вы курили табачные изделия в прошлом? варианты ответа: (1, 2, 9)
13.	Когда Вы бросили курить? варианты ответа: (1, 2, 3, 4, 9) <i>При ответе "4" или "9" на данный вопрос, ответы на Вопросы с 14 по 48 недопустимы и обязателен ответ на Вопрос 49</i>
14.	Сколько лет Вы курите или курили? (при ответе 99 проставьте его в поле "лет". Если курит менее года, то заполняется только поле "месяцев")
14.1	лет
14.2	месяцев
15.	Какое количество (штук в день/неделю) табачных изделий в среднем Вы выкуриваете или выкуривали? <i>для каждого вида табачных изделий следует указать ТОЛЬКО ОДИН из двух вариантов ответов. При ответе "999" его следует проставить в поле "в день" соответствующей строки</i>
15.a	Фабричные сигареты

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
ПОПЫТКИ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ КУРЕНИЯ (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ КУРЯЩИХ И БЫВШИХ КУРЯЩИХ согласно результатам заполнения раздела "ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА")	
20.	Сколько раз Вы пытались бросить курить за последние 12 месяцев (или когда Вы курили)? варианты ответа: (1, 2, 3, 4, 9) <i>При ответе "1" на данный вопрос ответы на Вопросы 21 - 23 недопустимы и обязателен ответ на Вопрос 24</i>
21.	Когда Вы пытались бросить курить, прибегали ли Вы к помощи медиков (на территории России)? варианты ответа: (1, 2) <i>При ответе "2" на данный вопрос ответы на Вопросы 21.a - 21.ж недопустимы и обязателен ответ на Вопрос 22</i>
21.a	Консультации по отказу от курения в кабинетах медпрофилактики или в кабинетах по отказу от курения в поликлинике варианты ответа: (1, 2, 9)
21.b	Консультации по отказу от курения в Центрах здоровья варианты ответа: (1, 2, 9)
21.в	Школы для отказа от курения в кабинетах /отделениях медицинской профилактики и кабинетах по отказу от курения в поликлинике варианты ответа: (1, 2, 9)
21.г	Школы для отказа от курения в Центрах здоровья варианты ответа: (1, 2, 9)
21.d	Совета врача, фельдшера, стоматолога или другого специалиста варианты ответа: (1, 2, 9)

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ		
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»		
индивидуальный вопросник		Check&Move Data
МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ НЕЗАКОННОЙ ТОРГОВЛИ ТАБАКА, ЦЕНОВЫЕ МЕРЫ (заполняется для курящих и бывших курящих согласно результатам заполнения раздела "ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА")		
24.	Как часто за последние 12 месяцев на территории России случалось покупать табачные изделия: <i>варианты ответов на подвопросы 24.а-24.ж: (1, 2, 3, 4, 5, 9)</i>	
24.а	В продовольственном киоске?	
24.б	В интернет – магазине?	
24.в	У частных лиц, на рынке или на улице?	
24.г	В торговом автомате?	
24.д	В газетном киоске?	
24.е	На ярмарке или выставке?	
24.ж	На временных/передвижных торговых объектах: в торговых центрах, на улицах, в парках и др.?	
25.	Случалось купить табачные изделия на территории России, которые ... <i>варианты ответов на подвопросы 25.а-25.г: (1, 2, 9)</i>	
25.а	были без предупредительных надписей или картинок на пачках?	
25.б	были с надписями, но не на русском языке?	
25.в	продавались поштучно или неполной пачкой?	
25.г	продавались по специальным скидкам, купонам или акциям?	
26.	Сколько вы приобрели сигарет, когда покупали их для себя в последний раз? <i>В соответствующем поле следует указать количество приобретенных единиц товара</i> <i>!!! Недопустимо наличие ответов более, чем на один из Вопросов 26.1- 26.5</i>	
26.1	Сигарета	
26.2	Пачка	
26.3	Блок	

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ		
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»		
индивидуальный вопросник		Check&Move Data
ТЕКСТОВЫЕ И ГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, УПАКОВКА И МАРКИРОВКА (заполняется для курящих и бывших курящих согласно результатам заполнения раздела "ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА")		
30.	За последние 30 дней (или когда Вы курили) как часто Вы ЗАМЕЧАЛИ предупредительные надписи и изображения на пачках Ваших сигарет или табака, купленных в России? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i> <i>При ответе "1" на данный вопрос ответ на Вопрос 31 недопустим и обязателен ответ на Вопрос 32</i>	
31.	За последние 30 дней (или: когда Вы курили), как часто Вы ВЧИТЫВАЛИСЬ или РАССМАТРИВАЛИ предупредительные надписи и изображения на пачках сигарет? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>	
32.	Заставляют ли Вас предупредительные надписи и изображения на пачках сигарет задумываться о вреде табака для здоровья? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>	
33.	В какой степени предупредительные надписи и изображения на пачках сигарет могут (смогли) мотивировать Вас к отказу от курения? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>	
34.	За последние 30 дней (у бывших курящих: когда Вы курили) случалось так, что из-за предупредительных надписей и изображений Вы отказывались от очередной сигареты? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>	
35.	Что Вы чувствуете при виде предупредительных надписей и изображений? Они Вас... <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>	
36.	Видели ли Вы номер горячей линии Федерального консультативного центра телефонной поддержки для курящих на пачках Ваших сигарет за последние 30 дней?	

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
40.г	Информация о вкусовых добавках, например ментола, и др.?
УБЕЖДЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО КУРЕНИЯ ТАБАКА (заполняется для курящих и бывших курящих согласно результатам заполнения раздела "ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА")	
41.	Можете ли Вы сказать, что курение нанесло вред Вашему здоровью? варианты ответа: (1, 2, 3, 9)
42.	Вас беспокоит тот факт, что курение может нанести ущерб вашему здоровью в будущем? варианты ответа: (1, 2, 3, 9)
43.	Считаете ли Вы, что: варианты ответов на подвопросы 43.а-43.н: (1, 2, 3, 9)
43.а	Люди не бросают курить, потому что не хотят отказать себе в удовольствии от курения
43.б	Табачный дым опасен для окружающих
43.в	Если б Вы могли начать все сначала, то не начали бы курить
43.г	Все меньше и меньше мест, где можно комфортно покурить
43.д	Общество уже не одобряет курение, курить не модно
43.е	Ваши близкие хотят чтобы Вы отказались от курения
43.ж	Курение сближает
43.з	Чем дальше – тем больше курение становится уделом наиболее социально неблагополучных слоев населения
43.и	Ваши друзья не одобряют курение
43.к	Сигареты с ментолом менее вредны для здоровья, чем обычные
43.л	«Тонкие» и «ультратонкие» сигареты менее вредны для здоровья, чем обычные
43.м	Врачи преувеличивают вредное воздействие курения табака
43.н	Человек несет ответственность за свое здоровье
ГОТОВНОСТЬ БРОСИТЬ КУРИТЬ (заполняется для курящих только)	

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ОТКАЗЕ ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА (заполняется для курящих)	
48.	Во время Вашего посещения врача на территории России:
48.а	Давал ли Вам врач совет отказаться от курения? варианты ответа: (1, 2, 8, 9) При ответе "8" на данный вопрос ответы на Вопросы 48.б - 48.е недопустимы
48.б	Предлагал ли врач помощь в отказе от курения и/или назначение лекарств для лечения табачной зависимости? варианты ответа: (1, 2, 9)
48.в	Направлял ли Вас врач в специализированный кабинет для получения такой помощи? (кабинет или отделение медицинской профилактики или в кабинет по отказу от курения, или другой специализированный кабинет: указать какой, нр. Рефлексотерапии или физиотерапии или психотерапевта...) варианты ответа: (1, 2, 9)
48.в1	Если на Вопрос 48.в ответ "1", то необходимо его уточнить >>>>>>
48.г	Оказали ли Вам помощь в отказе от курения в кабинете или отделении медицинской профилактики или в кабинете по отказу от курения? варианты ответа: (1, 2, 8, 9) При ответе "2" или "8" на Вопрос 48г. ответы на Вопросы 48.д и 48.е должны быть пропущены
48.д	Назначали ли лекарства для лечения табачной зависимости? варианты ответа: (1, 2, 9)
48.е	Предлагали печатные материалы (например, листовки, брошюры) для отказа от курения? варианты ответа: (1, 2, 9)

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ «Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака» индивидуальный вопросник		Check&Move Data
варианты ответа: (1, 2, 9)		
ИНФОРМИРОВАННОСТЬ О ВРЕДЕ ТАБАКА (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ ВСЕХ)		
49.	Согласны ли Вы, что курение вызывает следующие заболевания или способствует их развитию?	варианты ответов на подвопросы 49.а-49.н: (1, 2, 9)
49.а	Сердечнососудистые заболевания у курильщиков	
49.б	Импотенцию у курильщиков	
49.в	Рак легкого у курильщиков	
49.г	Слепоту у курильщиков	
49.д	Рак органов полости рта у курильщиков	
49.е	Рак горла у курильщиков	
49.ж	Инсульт у курильщиков	
49.з	Рак легкого у некурящих из-за пассивного курения	
49.и	Инфаркт у некурящих из-за пассивного курения	
49.к	Эмфизему легких у курильщиков	
49.л	Бронхиты у курильщиков	
49.м	Туберкулез курильщиков	
49.н	Бронхиальную астму у детей в результате пассивного курения	
ЗАЩИТА ОТ ВТОРИЧНОГО ТАБАЧНОГО ДЫМА (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ ВСЕХ)		
50.	Разрешено ли курение в Вашем доме/квартире?	варианты ответа: (1, 2, 3, 9)
51.	Разрешено ли курение в Вашем автомобиле?	варианты ответа: (1, 2, 8, 9)

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ «Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака» индивидуальный вопросник		Check&Move Data
63.с В аэропортах		
ЗАПРЕТ РЕКЛАМЫ И ПРОДВИЖЕНИЯ ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ		
64.	Сталкивались ли Вы с ситуацией рекламы или продвижения табачных изделий за последние 6 месяцев?	варианты ответов на подвопросы 64.а-64.к: (1, 2, 8, 9)
64.а	По телевизору	
64.б	По радио	
64.в	В газетах и журналах	
64.г	В социальных сетях, таких как, Вконтакте, Одноклассники, Facebook, Twitter, YouTube, Instagram?	
64.д	По Интернету	
64.е	На плакатах и рекламных щитах	
64.ж	В кафе, ресторанах или барах	
64.з	Снаружи магазинов, торгующих табачной продукцией - включая витрины	
64.и	Внутри магазинов и рынков и других торговых помещений	
64.к	На праздниках, ярмарках, фестивалях, спортивных мероприятиях, концертах	
65.	Встречалась ли Вам информация о ВРЕДЕ курения и о необходимости БРОСИТЬ КУРИТЬ за последние 6 месяцев в следующих источниках?	варианты ответов на подвопросы 65.а-65.е: (1, 2, 8, 9)
65.а	По телевизору	
65.б	По радио	
65.в	В газетах и журналах	
65.г	В социальных сетях, таких как, Вконтакте, Одноклассники, Facebook, Twitter, YouTube, Instagram?	
65.д	По Интернету	
65.е	На плакатах и рекламных щитах	

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
67.г	Видеть, что правоохранительные органы штрафовали продавцов за незаконную торговлю табачной продукцией, н-р в палатках и киосках, в переходах, на улице, на рынках, или передвижных торговых объектах и др.?
РАСКРЫТИЕ СОСТАВА ТАБАЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ, УЖЕСТОЧЕНИЕ ЗАКОНА	
68.	Согласны ли Вы со следующими утверждениями: <i>варианты ответов на подвопросы 68.а-68.д: (1, 2, 9)</i>
68.а	Табачные компании скрывают информацию о составе табачных изделий и о содержащихся в них опасных добавках
68.б	Табачные компании должны нести ответственность за ущерб, который наносит потребление табака
68.в	Табачная продукция должна продаваться в стандартных упаковках, без фирменных логотипов, символов и цветов, но с текстовыми и графическими предупреждениями
68.г	Законы, регулирующие продукцию и продажу табачной продукции должны быть более жесткими
68.д	Контроль выполнения закона должен быть более строгим
69.	Согласны ли Вы, что: <i>варианты ответов на подвопросы 69.а-69.д: (1, 2, 9)</i>
69.а	необходимо законодательно ЗАПРЕТИТЬ использование вкусовых и любых других добавок в табачных изделиях?
69.б	необходимо законодательно ЗАПРЕТИТЬ «тонкие» и «ультра тонкие» сигареты
69.в	медицина должна уделять больше внимания оказанию помощи курящим в отказе от курения?
69.г	правительство должно увеличивать налоги на табачные изделия?
69.д	необходимо законодательно сократить количество пунктов продаж табачной продукции?
ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ: ПОТРЕБЛЕНИЕ (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ ВСЕХ)	

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ: ПОТРЕБЛЕНИЕ В ОБЩЕСТВЕННЫХ МЕСТАХ, РЕКЛАМА И ПРОДВИЖЕНИЕ	
79.	Разрешено ли потребление электронных сигарет или испарителей у Вас дома? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 4, 9)</i>
80.	За последние 30 дней видели ли Вы людей, которые потребляли электронные сигареты или испарители в общественных местах, где курение обычных сигарет запрещено? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>
81.	За последние 30 дней, видели ли Вы, чтобы кто-то парил электронные сигареты или испарители у Вас на работе или по месту учебы? <i>варианты ответа: (1, 2, 9)</i>
82.	Разрешено ли потребление электронных сигарет или испарителей там... <i>варианты ответов на подвопросы 82.а, 82.б: (1, 2, 3, 9)</i>
82.а	где Вы работаете?
82.б	где Вы учитесь?
83.	За последние 30 дней, видели ли Вы, чтобы кто-то парил электронные сигареты или испарители в кафе, ресторанах барах или пабах? <i>варианты ответа: (1, 2, 9)</i>
84.	Как часто Вы подвергались воздействию пара электронных сигарет и испарителей от парения окружающих людей? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 4, 5, 9)</i>
85.	Вас самого беспокоит / раздражает воздействие ПАРА электронных сигарет и испарителей в таких ситуациях? <i>варианты ответа: (1, 2, 3, 9)</i>
86.	За последние 30 дней случалось ли Вам видеть, чтобы люди делали замечания курильщикам по поводу парения электронных сигарет или испарителей, или самому получать нарекания?

ФГБУ «ГНИЦ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА РОССИИ	
«Оценка реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращения потребления табака»	
индивидуальный вопросник	
Check&Move Data	
СОПУТСТВУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И СОЦИАЛЬНАЯ СРЕДА (ЗАПОЛНЯЕТСЯ ДЛЯ ВСЕХ)	
93.	За последние 30 дней часто ли у Вы ощущали упадок сил или периоды плохого настроения? варианты ответа: (1, 2, 9)
94.	За последние 30 дней часто ли у Вы испытывали состояние депрессии или чувство безнадежности? варианты ответа: (1, 2, 9)
95.	Говорил ли Вам врач, что у Вас имеется следующее заболевание (или диагноз)? варианты ответов на подвопросы 95.а-95.с: (1, 2, 9)
95.а	Ожирение
95.б	Депрессия
95.в	Тревога
95.г	Проблемы с алкоголем
95.д	Сахарный диабет
95.е	Злокачественное новообразование
95.ж	Артериальная гипертония
95.з	Ишемическая болезнь сердца
95.и	Инфаркт миокарда
95.к	Инсульт
95.л	Другие сердечнососудистые заболевания
95.м	Хроническая обструктивная болезнь легких
95.н	Бронхиальная астма
95.о	Рак легкого
95.п	Эмфизема легких
95.р	Хронический бронхит
95.с	Туберкулез легких

Примечание: Гамбарян М. Г., Калинина А. М., Попович М. В., Старовойтов М. Л., Драпкина О. М., Бойцов С. А. “Российский опрос взрослого населения по оценке антитабачной политики “ЭПОХА-РФ”.

Федеральная служба по интеллектуальной собственности государственная регистрация базы данных, охраняемой авторскими правами, База данных. Номер регистрации/свидетельства: 2019620350, 05.03.2019 Бюл. № 3.

Гамбарян М. Г., Попович М. В., Калинина А. М., Старовойтов М. Л., Драпкина О. М. “Интегральная шкала оценки реализации мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака”, Федеральная служба по интеллектуальной собственности государственная регистрация базы данных, охраняемой авторскими правами, База данных, Номер регистрационного свидетельства: 2020622422, 27.11.2020 Бюл. № 12.

Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России). БАЗА ДАННЫХ. “Российский опрос взрослого населения по оценке антитабачной политики “ЭПОХА-РФ” Материалы, идентифицирующие базу данных. Гамбарян М. Г., Калинина А. М., Попович М. В., Старовойтов М. Л., Драпкина О. М., Бойцов С. А. г. Москва 2018г.

Приложение 2. Результаты оценки реализации мер антитабачной политики

Для оценки мер антитабачной политики анализировались результаты одномоментного популяционного исследования — репрезентативного опроса взрослого населения в десяти субъектах РФ, проведенного в 2017 и 2018 гг, ЭПОХА-РФ. Выборка была сформирована на основе многоступенчатого территориального вероятностного отбора, построенного таким образом, чтобы представлять население РФ 18 лет и старше, и стратифицирована по статусу курения. Объем выборки по 10 субъектам РФ в 2017-2018 гг составил 11625 человек, из них 6569 курящих, 2377 бывших курящих и 2679 никогда не куривших.

На основе полученных результатов изучались полнота реализации и правоприменения основных антитабачных законодательных мер, признанных Всемирным банком и ВОЗ самими затратно-эффективными в борьбе с табаком в мире.

1. Результаты оценки реализации основных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ

В данном разделе представлены обобщенные результаты опроса ЭПОХА-РФ о соблюдении основных законодательных норм по регулированию табака в 10 регионах РФ. Эти данные использовались для составления балльной оценки по шкале интегральной оценки РАТЗ.

Ценовая политика. По данным опроса населения ЭПОХА-РФ самыми популярными потребляемыми табачными изделиями были сигареты с фильтром зарубежных торговых марок. Поэтому для оценки ценовой антитабачной политики были определены цены на табачные изделия и расчетные цены на региональный валовый продукт на душу населения в 10 субъектах РФ (таблица 2).

Как видно из таблицы, фактические расходы на табачные изделия во многом зависят от покупательской способности населения регионов, и установленные потребительские цены не достаточны для объективной оценки реализации ценовой политики в регионах.

Защита от окружающего табачного дыма. Результаты, указывающие на соблюдение запретов на курение на рабочих местах, ресторанах и барах, а также других общественных местах, представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, соблюдение запрета на курение как в закрытых, так и открытых помещениях различается в разных регионах.

Запрет рекламы и продвижения табака. В таблице 4 представлены данные о соблюдении запрета рекламы и продвижения табачных изделий в 10 субъектах РФ. Из таблицы очевидно, что запрет на рекламу и продвижение табачных изделий в большинстве случаев соблюдается, но полнота реализации различается в разных источниках информации и разных регионах.

Информационно-коммуникационные меры. Данные о полноте реализации информационно-коммуникационных мер в 10 субъектах РФ представлены в таблице 5. Как видно из таблицы, есть существенный разброс между субъектами в размещении информации о вреде курения в источниках массовой информации. Так, например, процент лиц, видевших такую информацию в социальных сетях, колеблется от 29% в Белгородской области до 57,4% в Оренбургской области; в интернете — от 37% в Новосибирской области до 59,3% Оренбургской области.

Таблица 2

Цены на табачные изделия и цены на региональный валовый продукт на душу населения по данным Росстата и ЭПОХА-РФ

	Цены по данным Росстата 2018г на		Средняя расчетная цена по данным ЭПОХА-РФ на	
	сигареты с фильтром зарубежных марок	сигареты с фильтром зарубежных марок на РВП на душу населения	сигареты самой популярной марки	сигареты самой популярной марки на РВП на душу населения
Все регионы	126	25,89	114	29,80
Чувашская Республика	131	47,34	98	46,39
Краснодарский край	128	28,02	89	24,42
Приморский край	135	27,67	134	35,02
Архангельская обл.	130	29,46	113	29,67
Астраханская обл.	140	34,71	167	50,08
Белгородская обл.	107	19,03	137	29,03
Новосибирская обл.	136	27,75	113	28,79
Оренбургская обл.	131	27,59	106	27,40
Самарская обл.	125	27,43	106	26,65
Тюменская обл.	116	15,28	108	17,06

Примечание: РВП — региональный валовый продукт, ЭПОХА-РФ — Эффективность Политики ОХраны здоровья граждан от табака в регионах РФ (исследование по мониторингу реализации антитабачной политики).

Таблица 3

Соблюдение запрета курения в общественных местах в 10 субъектах РФ

	Число респондентов	Респонденты, ответившие, что не наблюдали нарушения запрета курения в следующих общественных местах (% из числа лиц, побывавших в соответствующих общественных местах)													
		Рабочих местах	Ресторанах, кафе барах	Верандах ресторанов	Ночном клубе/дискотеке	Верандах клубов/дискотек	Медицинских учреждениях	Школах и колледжах	ВУЗах	Правительственных учреждениях	Автобусах	Электричках	Спортивных учреждениях	Аэропортах	Пляжах
Все регионы	11625	85,5	82,2	52,0	73,8	42,7	94,4	90,1	77,0	87,6	91,3	88,2	93,5	87,1	51,1
Чувашская Республика	1000	89,4	95,0	61,2	75,4	37,7	99,3	98,9	80,0	97,1	97,0	94,3	98,3	96,9	61,6
Краснодарский край	1061	81,9	67,7	37,5	60,5	28,6	92,7	86,6	77,3	84,0	88,2	86,5	87,2	79,8	44,0
Приморский край	1036	84,4	80,7	50,6	74,1	31,3	91,4	87,2	76,3	87,8	90,9	89,7	92,5	85,0	47,9
Архангельская обл.	1056	72,3	77,2	46,3	75,4	42,8	89,9	86,9	61,5	86,5	84,9	91,8	91,9	78,5	39,2
Астраханская обл.	1010	92,3	91,6	44,0	83,7	38,8	95,7	89,4	82,7	83,9	83,4	88,0	92,4	90,0	54,8
Белгородская обл.	1058	91,8	86,9	71,2	79,4	69,2	99,6	98,3	88,7	97,4	98,9	93,1	99,4	95,0	52,5
Новосибирская обл.	2143	88,4	86,1	56,6	82,6	43,2	97,2	94,2	83,3	91,3	96,6	89,4	96,8	93,0	58,5
Оренбургская обл.	1089	84,5	80,6	38,1	66,5	30,0	85,0	74,4	61,5	66,3	82,5	76,1	85,7	81,2	39,8
Самарская обл.	1077	79,8	73,6	48,0	67,7	46,8	92,9	86,1	70,1	84,1	90,1	84,8	92,6	86,1	39,4
Тюменская обл.	1095	89,5	83,8	67,6	75,2	61,4	97,2	94,9	85,3	92,9	92,2	89,9	95,2	90,8	69,0

Примечание: ВУЗ — высшее учебное учреждение.

Таблица 4

Соблюдение запрета рекламы и продвижения табачных изделий в 10 субъектах РФ

	Число респондентов	Респонденты, ответившие, что не наблюдали рекламы и продвижения табачных изделий в следующих информационных источниках (% из числа лиц, имевших контакт с источником)									
		Телевизор	Радио	Газеты и журналы	Социальные сети	Интернет	Плакаты и рекламные щиты	Кафе, рестораны, бары	Витрины магазинов	Внутри магазинов, рынков	Открытая выкладка в пункте продаж
Все регионы	11624	69,3	92,3	84,8	84,2	82,3	86,9	91,6	87,3	85,1	87,6
Чувашская Республика	1000	88,5	99,4	98,7	97,3	94,8	99,5	99,4	98,2	97,9	97,0
Краснодарский край	1061	74,0	86,8	83,0	82,3	79,7	83,4	87,0	83,2	86,2	85,0
Приморский край	1036	68,5	91,1	86,3	84,5	83,8	87,2	91,6	86,3	88,0	89,2
Архангельская обл.	1055	64,1	91,9	79,9	75,4	72,8	82,4	90,0	81,1	83,2	89,1
Астраханская обл.	1010	77,2	95,2	92,2	87,8	88,4	91,9	94,5	93,6	93,6	92,0
Белгородская обл.	1058	52,7	96,2	67,4	84,6	76,3	68,1	90,3	86,8	60,7	65,8
Новосибирская обл.	2143	62,7	91,6	88,9	88,5	86,4	90,9	93,7	88,9	88,7	92,6
Оренбургская обл.	1089	73,0	88,5	83,9	80,1	79,2	87,3	88,4	82,4	84,0	84,5
Самарская обл.	1077	62,9	88,9	75,1	72,4	73,5	83,1	91,1	85,2	81,3	85,9
Тюменская обл.	1095	77,9	93,6	89,4	86,0	84,8	90,8	91,2	85,2	85,7	90,1

Графические и текстовые предупреждения о вреде курения. Графические и текстовые предупреждения на пачках табачной продукции едины на всей территории Российской Федерации. Однако в зависимости от их типографского качества, а также уровня информированности населения о вреде табака, отношение к предупреждениям может быть разным, как разным может быть и эф-

фект, который они призваны оказать на убеждения и поведение курящих. Данные представлены в таблице 6. Как видно из таблицы, предупреждения на пачках сигарет заставляют задумываться о вреде табака от 54,2% до 61,5% курильщиков в разных регионах, они могли бы мотивировать к отказу от курения от 42,2% до 49,7% курильщиков; а процент курильщиков, кому случалось от-

Таблица 5

Реализация информационно-коммуникационных мер в 10 субъектах РФ

	Число респондентов	Респонденты, получавшие информацию о вреде курения и необходимости бросить курить из следующих источников: (%)					
		Телевизор	Радио	Газеты и журналы	Социальные сети	Интернет	Плакаты и рекламные щиты
Все регионы	11625	78,2	49,1	55,7	43,1	47,4	56,4
Чувашская Республика	1000	86,9	51,5	62,2	48,0	55,5	65,3
Краснодарский край	1061	79,5	54,0	59,3	49,4	51,5	65,4
Приморский край	1036	77,2	45,5	49,9	38,6	39,3	48,4
Архангельская обл.	1056	73,0	43,2	55,2	52,2	53,6	61,9
Астраханская обл.	1010	80,4	57,7	56,5	43,7	45,9	50,5
Белгородская обл.	1058	75,2	41,6	59,5	29,0	43,4	66,7
Новосибирская обл.	2143	77,8	44,9	48,4	32,3	37,0	45,8
Оренбургская обл.	1089	78,3	58,0	58,3	57,4	59,3	58,9
Самарская обл.	1077	75,3	46,7	57,7	44,7	49,7	45,6
Тюменская обл.	1095	79,0	52,8	56,9	47,3	50,9	65,1

Таблица 6

Отношение к графическим и текстовым предупреждениям на пачках табачных изделий в 10 субъектах РФ

	Число респондентов	Респонденты, рассказавшие, что графические и текстовые предупреждения на пачках сигарет: (%)						
		Замечали	Вчитывались или рассматривали	Заставляли задумываться о вреде табака	Мотивировали к отказу от курения	Случалось отказываться от очередной сигареты	Раздражают/вызывают дискомфорт	Избегали их вида, прятали
Все регионы	7203	45,5	21,3	59,6	47,2	21,6	44,0	8,3
Чувашская Республика	649	48,2	29,5	59,5	45,8	11,2	31,1	1,5
Краснодарский край	734	47,7	22,4	61,0	49,7	23,8	41,8	11,0
Приморский край	713	58,6	26,0	60,3	46,1	20,8	51,9	9,7
Архангельская обл.	684	54,2	23,8	65,5	49,4	16,8	39,3	7,6
Астраханская обл.	550	50,5	24,9	58,0	47,5	20,9	51,1	7,3
Белгородская обл.	380	17,9	16,4	54,2	48,2	26,6	56,6	19,5
Новосибирская обл.	1256	46,8	19,7	58,3	47,9	21,9	50,8	5,1
Оренбургская обл.	699	47,1	17,0	56,2	41,2	32,2	47,6	11,6
Самарская обл.	736	39,8	13,9	61,5	47,4	21,9	34,2	6,5
Тюменская обл.	802	33,2	18,5	59,9	48,1	20,9	37,9	9,6

казаться от очередной сигареты при виде предупреждений, колеблется от 11,2% до 32,2% по регионам.

Реализация медицинской помощи по отказу от курения. Данные о реализации медицинской помощи, направленной на преодоление потребления табака в 10 субъектах РФ, представлены в таблице 7. Из таблицы очевидно, что существует большой разброс между регионами в отношении реализации медицинской помощи курящим.

2. Результаты оценки полноты реализации мер антитабачной политики в 10 субъектах РФ. Интегральная оценка реализации антитабачных законодательных мер (шкала РАТЗ)

Анализ реализации законодательных антитабачных мер в 10 субъектах РФ за 2017 и 2018гг показал, что государственная политика в отношении регулирования табака осуществляется в разных регионах далеко не равномерно, и это касается как отдельных регионов, так и полноты исполнения отдельных антитабачных мер.

Для оценки полноты исполнения отдельных антитабачных мер и проведения межрегиональных сравнений нами разработана интегральная шкала оценки РАТЗ. Шкала РАТЗ разработана на основе результатов одномоментного исследования ЭПОХА-РФ. В разработке шкалы применялась методология балльной оценки комплекса антитабач-

Таблица 7

Реализация медицинской помощи, направленной
на преодоление потребления табака в 10 субъектах РФ

	Респонденты, прибегавшие к медицинской помощи для отказа от курения*				Респонденты, получившие помощь по отказу от курения (% из числа курящих, посетивших лечебное учреждение за последние 12 мес.)								
	Число респондентов	Прибегали к помощи медицинского работника	Прибегали к помощи медицинского работника	Прибегали к помощи горячих линий	Число респондентов, посетивших медицинское учреждение	Врач спрашивал курит ли пациент	Число курящих, посетивших медицинское учреждение	Врач давал совет отказаться от курения	Врач предлагал помощь в отказе от курения	Врач направлял в специализированный кабинет	Была оказана помощь в кабинете	Назначали лекарства от табачной зависимости	Предлагали печатные материалы
Все регионы	6561	9,7	18,2	1,7	7559	75,5	4618	69,6	39,3	29,5	12,0	6,7	13,6
Чувашская Республика	598	21,6	19,6	0,0	754	91,1	503	97,8	74,6	85,5	19,9	16,5	19,9
Краснодарский край	656	9,4	15,1	0,4	617	76,2	429	63,2	33,1	28,0	12,8	4,9	17,7
Приморский край	672	5,6	12,8	0,0	640	72,2	427	68,1	32,6	7,5	2,6	1,2	3,7
Архангельская обл.	605	9,0	23,0	0,3	768	65,0	469	54,8	16,4	15,1	4,7	2,6	7,7
Астраханская обл.	494	14,8	29,7	5,8	608	78,6	292	70,5	43,5	40,8	16,4	10,6	16,1
Белгородская обл.	362	1,7	28,8	0,8	780	67,2	283	65,4	44,5	48,1	5,7	3,9	7,8
Новосибирская обл.	1168	4,7	20,1	1,1	1285	80,5	848	70,2	33,0	12,3	6,3	2,9	6,6
Оренбургская обл.	637	12,9	18,4	7,4	587	54,5	329	44,7	22,2	12,2	8,8	6,7	8,5
Самарская обл.	651	8,8	12,0	0,8	757	80,3	510	81,0	45,9	31,4	26,7	7,5	28,6
Тюменская обл.	718	8,2	13,1	2,5	763	82,0	528	67,2	46,0	28,4	15,5	11,6	18,8

Примечание: * — % из числа сделавших попытку бросить курить за последние 12 мес.

Таблица 8

Ранжирование 10 субъектов РФ по интегральной шкале оценки
реализации суммарных антитабачных мер

	Ценовая политика	Защита от табачного дыма	Информационно- коммуникационная политика	Запрет рекламы и продвижения	Графические и тексто- вые предупреждения	Медицинская помощь	Все меры
Максимально возможные баллы	30	22	15	13	10	10	100
Все регионы	17,0	19,6	12,7	11,2	7,7	5,8	73,9
Чувашская Республика	28,9	21,1	14,25	13,0	6,4	9,5	93,1
Астраханская обл.	25,2	20,7	12,9	11,9	7,5	7,5	85,8
Оренбургская обл.	16,4	18,2	14,3	11,0	8,3	4,8	73,0
Приморский край	19,1	19,3	11,5	11,2	7,7	3,7	72,5
Краснодарский край	15,9	17,8	13,8	11,0	8,4	5,3	72,3
Новосибирская обл.	17,0	20,6	11,0	11,3	7,4	4,6	71,9
Самарская обл.	15,6	18,4	12,5	10,2	7,6	7,3	71,6
Белгородская обл.	14,2	21,5	12,2	9,7	8,3	5,1	70,8
Архангельская обл.	17,2	18,0	13,1	10,4	7,7	3,9	70,3
Тюменская обл.	9,6	20,7	13,5	11,7	7,7	6,4	69,5

ных мер, предложенной международной группой экспертов для сравнения мер антитабачной политики в разных странах [11], и результаты мониторинга исполнения 6 самых эффективных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ.

Таким образом, как и в международной системе балльной оценки, каждой из 6 основных антитабачных мер путем экспертной оценки присваивалось определенное максимальное количество баллов, в зависимости от значимости данной меры для

эффективности антитабачной политики. Ценовым мерам, как самым эффективным, присваивалось 30 баллов из 100, мерам по защите от окружающего дыма — 22 балла, мерам информационной-коммуникационной политики — 15 баллов, запрету рекламы и продвижения табачных изделий — 13 баллов, графическим и текстовым предупреждениям на пачках табачных изделий и реализации медицинской помощи по преодолению курения — по 10 баллов [10].

На основе анализа результатов реализации 6 основных, по признанию ВОЗ и Всемирного банка, законодательных антитабачных мер в 10 регионах и применения системы балльной оценки этих мер, разработанной международной группой экспертов для сравнения антитабачной политики в разных странах [11], для каждого из 10 субъектов были рассчитаны баллы реализации мер антитабачной политики [10].

Расчет проводился по формуле:

$$\bar{X} = X/X_{\max} * X_w,$$

где $\bar{X}$ — значение преобразованного показателя (балла) для данного региона, $X_{\max}$ — максимальное значение показателя в ряду данных по всему списку субъектов РФ — участников исследования, и X_w — вес данного показателя, в соответствии с международной системой оценки. Формула применяется к результатам реализации каждой из вышеуказанных законодательных мер во всех субъектах РФ, где проводится исследование.

Результаты сравнения реализации мер антитабачной политики в 10 субъектах РФ, основанные на данных опроса ЭПОХА-РФ и рассчитанные по шкале балльной оценки РАТЗ, представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы, в целом законодательные антитабачные меры лучше, чем в остальных регионах, реализуются в Чувашской Республике. При этом очевидно, что некоторые меры в других субъектах РФ реализуются лучше. Например, запрет курения в общественных местах лучше, чем в остальных регионах, исполняется в Белгородской области (21,5 балл из 22); информационно-коммуникационные меры — в Оренбургской области (14,3 балла из 15); маркировка табачных изделий графическими и текстовыми предупреждениями сильнее действует на население Краснодарского края (8,4 балла из 10), Оренбургской и Белгородской областей (8,3 балла из 10).

Из таблицы также очевидно, какие субъекты РФ особо нуждаются в интенсификации работы по реализации отдельных антитабачных мер. В частности, на основании этой оценки можно выделить регионы, нуждающиеся в совершенствовании оказания медицинской помощи курящему населению, направленной на преодоление потребления табака и табачной зависимости.

В этом исследовании впервые предпринята попытка провести сравнительную оценку исполнения мер ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака” в субъектах РФ. Существующая шкала оценки политических мер по борьбе с табаком в разных странах (Joossens L, Raw M), позволяющая сравнить страны между собой по уровню и комплексности законодательных мер, не предполагает оценку степени их исполнения. Эта и другие попытки оценки политического контроля над табаком, предпринимавшиеся ранее [27, 28], строятся исключительно на фактах наличия или отсутствия тех или иных законодательных мер в системе антитабачного контроля разных стран, а насколько эти меры реализуются в оценках не учитывается. Кроме того, данные по тем или иным мерам, реализуемым в странах, предоставляются представителями стран, чаще всего отличающихся по политической системе, системам здравоохранения, системам сбора данных, и не основаны на едином протоколе. В этом заключаются основные ограничения этой оценки [11]. Тем не менее эта шкала в целом отражает тенденции изменения в распространенности потребления табака и применяется для сравнения стран [29].

Положения российского антитабачного закона обязательны для исполнения на всей территории Российской Федерации. Субъекты могут лишь расширить или усилить меры, регулируемые Законом. Однако анализ результатов исследования ЭПОХА-РФ показал, что исполнение и реализация законодательных мер может существенно отличаться от региона к региону. Предложенная нами шкала дает возможность привести к общему знаменателю данные о реализации законодательных мер в субъектах РФ и таким образом сравнить регионы по уровню реализации антитабачных законодательных мер. Кроме того, шкала дает возможность сравнить уровень реализации отдельных мер и делать соответствующие выводы в какой спектр антитабачной политики необходимо направить наибольшие усилия.

Применение интегральной шкалы оценки позволит сравнивать результаты внедрения мер антитабачного законодательства в целом и каждой из мер в отдельности в динамике и в долгосрочной перспективе, а также оценивать вклад этих мер в изменения распространенности потребления табака.

Предложенная шкала для оценки правоприменения и мер РАТЗ основана на результатах изучения реализации этих мер методом выборочного эпидемиологического исследования в 10 субъектах РФ в рамках мониторинга и оценки реализации антитабачной политики в соответствии с приказом Минздрава России, и в данный момент применима для этих 10 регионов. В целях расширения

потенциального применения данной шкалы в отношении всех 85 субъектов РФ и их сравнения по эффективности внедрения антитабачных мер необходимо изучение реализации основных 6 антитабачных мер во всех субъектах РФ.

Кроме того, шкала ограничивается оценкой самых основных рекомендованных Всемирным банком и ВОЗ эффективных антитабачных мер относительно табачных изделий, но в эту оценку пока не включены новые формы доставки никотина — электронные сигареты, вэйпы, продукты нагревания табака, что также должно быть учтено в будущем.

Таким образом, разработанная интегральная шкала оценки реализации антитабачных мер по-

зволяет измерять исполнение норм закона по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака в регионах РФ, проводить межрегиональные сравнения, а также мониторировать какие меры с какой полнотой реализуются. При расширении зоны покрытия исследования, лежащего в основе шкалы, и включении вопросов изучения реализации основных 6 антитабачных мер в регулярные выборочные наблюдения Федеральной службы государственной статистики во всех субъектах РФ интегральная шкала станет универсальным и динамическим инструментом оценки реализации антитабачных мер и их эффективности в регионах РФ и в стране в целом [30].

Приложение 3. Результаты оценки эффективности реализации антитабачной политики

Для оценки эффективности реализации мер антитабачной политики в отношении распространения курения в регионах анализированы результаты измерения полноты реализации и правоприменения основных антитабачных законодательных мер в 10 субъектах РФ. Разработанная и представленная нами интегральная шкала оценки РАТЗ (шкала РАТЗ) позволяет оценить полноту правоприменения основных антитабачных мер в 10 субъектах РФ [11].

Ассоциации оценивались с использованием моделей корреляционного и многомерного линейного регрессионного анализа в статистическом пакете STATA 11.2.

1. Результаты оценки динамики распространённости потребления табака

Данные о распространённости курения были получены из Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения за 2013 и 2018гг, проведенного Федеральной службой государственной статистики (Росстат) в 2013 и 2018гг среди взрослого населения 15 лет и старше [12].

Распространённость потребления табака по Российской Федерации в 2018г составляла 27,3%: 46,4% среди мужчин и 14,6% среди женщин. В исследуемых регионах она варьировала от 12,2% (27,1% среди мужчин и 1,2% среди женщин) в Чувашской республике до 32,1% (50,3% и 21,1%, соответственно) в Приморском крае. С 2013 по 2018гг распространённость курения в РФ снизилась на 3,7% — преимущественно среди мужчин: 4,3%. В наибольшей степени распространённость курения сократилась в Чувашской Республике — на 27,8%, в наименьшей степени — в Новосибирской области — на 1,3%. В трех регионах: в Приморском крае, Архангельской и Тюменской областях распространённость курения, наоборот, выросла на

7,7%, 2,1% и 31,8%, соответственно. В таблице 9 представлены данные Росстата по распространённости курения в 2013 и 2018гг и относительная к 2013г динамика распространённости курения в 2018г.

Суммарный балл по шкале РАТЗ среди 10 регионов варьировал от 69,5 в Тюменской области до 93,1 в Чувашской Республике (рисунок 4). Как видно из рисунка, разброс в баллах между субъектами невелик, второй наивысший балл — у Астраханской области — 85,5; в остальных 7 регионах интегральный балл по реализации всех мер закона варьирует от 70,3 до 73. Очевидно, что в регионах с наибольшими баллами реализации антитабачной политики, как, например, в Чувашской республике, распространённость курения ниже, чем в других субъектах, и наиболее выражено сокращение распространённости курения с 2013 по 2018гг. И наоборот, в субъектах с более низкими баллами распространённость курения наиболее высокая и к тому же выросла после 2013г.

2. Результаты оценки эффективности реализации антитабачных мер в отношении снижения распространённости потребления табака

Посредством рангового корреляционного анализа Спирмена выявлена умеренная, но значимая обратная корреляция между суммарным баллом по шкале РАТЗ и распространённостью потребления табака в 2018г: $r_{sp} = -0,564$, 95% ДИ с -1,06 до -0,07; $P = 0,03$ (рисунок 5 А, таблица 10), и прямая корреляция с относительной динамикой распространённости курения с 2013 по 2018гг: $r_{sp} = 0,627$; 95% ДИ с 0,11 до 1,14; $P = 0,02$ (рисунок 2 Б, таблица 10). Корреляция наиболее высоких суммарных баллов по шкале РАТЗ с наименьшей распространённостью курения и наибольшим снижением распространённости курения с 2013 по 2018гг ярче выражена среди

Таблица 9

Распространенность курения в 2013 и 2018гг
и относительная динамика распространенности курения 2013-2018гг (Росстат)

	Распространенность курения (%)						Относительная динамика распространенности курения (%)		
	2013			2018			2013-2018		
	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж
Российская Федерация	28,3	50,7	13,7	27,3	46,4	14,6	3,7	8,5	-6,4
Чувашская Республика	16,9	41,7	1,1	12,2	27,1	1,2	27,7	35,0	-10,0
Астраханская обл.	23,7	51,1	9,1	33,9	49,1	25,3	5,5	3,8	-32,0
Оренбургская обл.	26,3	56,0	11,8	21,6	45,6	5,3	17,9	18,6	54,6
Приморский край	29,8	49,0	17,7	32,1	50,3	21,1	-7,7	-2,8	-19,2
Краснодарский край	26,9	52,1	9,14	25,7	43,9	13,3	4,3	15,8	-45,7
Новосибирская обл.	29,0	54,7	14,0	28,6	49,2	15,5	1,3	10,1	-10,6
Самарская обл.	31,6	55,6	14,5	25,5	49,3	7,6	19,1	11,3	47,5
Белгородская обл.	30,1	53,7	14,1	29,0	52,4	15,7	3,6	2,5	-11,1
Архангельская обл.	26,3	47,5	12,9	26,9	47,2	13,8	-2,1	0,6	-7,0
Тюменская обл.	21,8	41,3	10,3	28,7	49,6	10,7	-31,8	-20,2	-4,2

Таблица 10

Корреляции реализации антитабачных мер (суммарных и отдельных мер антитабачного закона)
с распространенностью курения в 2018г и динамикой распространенности курения 2013-2018гг
(коэффициент корреляции рангов Спирмена и 95% ДИ)

	Все меры		Налоги и цены		Защита от табач- ного дыма		Информационная политика		Запрет рекламы		Предупреждения на пачках		Медицинская помощь	
	rsp*	95% ДИ	rsp	95% ДИ	rsp	95% ДИ	rsp	95% ДИ	rsp	95% ДИ	rsp	95% ДИ	rsp	95% ДИ
Распространенность курения в 2018г														
Все	-0,56	(-1,06; -0,07)	-0,36	(1,02; 0,30)	0,16	(-0,53; 0,86)	-0,70	(-1,12; -0,27)	-0,23	(0,95; 0,48)	0,27	(-0,38; 0,93)	-0,57	(-1,15; 0,03)
p	0,026		0,287		0,645		0,001		0,525		0,411		0,05	
М	-0,58	(-1,05; -0,11)	-0,41	(-1,08; 0,25)	0,35	(-0,36; 1,07)	-0,74	(-1,12; -0,36)	-0,30	(-0,99; 0,40)	0,56	(-0,75; 0,86)	-0,30	(-0,9; 0,299)
p	0,015		0,223		0,337		0,000		0,405		0,891		0,326	
Ж	-0,26	(-0,92; 0,39)	-0,22	(-0,76; 0,72)	0,04	(-0,62; 0,70)	-0,79	(-1,15; -0,42)	-0,28	(-0,95; 0,40)	0,23	(-0,4; 0,86)	-0,67	(-1,15; 0,2)
p	0,429		0,952		0,903		0,000		0,418		0,468		0,005	
Динамика распространенности курения в 2013-2018гг														
Все	0,63	(0,11; 1,14)	0,24	(-0,52; 0,99)	-0,004	(-0,7; 0,655)	0,42	(-0,2; 1,06)	0,37	(-0,7; 0,77)	0,23	(-0,43; 0,90)	0,62	(0,05; 1,18)
p	0,017		0,287		0,989		0,184		0,923		0,496		0,032	
М	0,572	(-1,05; -0,11)	0,19	(-0,59; 0,96)	-0,17	(-0,84; 0,49)	0,45	(-0,24; 1,14)	0,59	(-0,64; 0,76)	0,13	(-0,86; 0,60)	0,36	(-0,28; 1,01)
p	0,05		0,635		0,611		0,201		0,868		0,725		0,271	
Ж	-0,21	(-0,78; 0,36)	-0,33	(-0,93; 0,26)	-0,11	(-0,81; 0,58)	0,25	(-0,4; 0,91)	0,19	(-0,77; 0,43)	-0,05	(-0,77; 0,68)	0,91	(-0,53; 0,71)
p	0,473		0,273		0,748		0,453		0,580		0,900		0,773	

Примечание: * — rsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена; цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. ДИ — доверительный интервал.

мужчин: $\text{rsp} = -0,582$; $P = 0,015$; и $\text{rsp} = 0,573$; $P = 0,05$, соответственно.

Что касается соотношения реализации отдельных мер антитабачного закона и распространенности курения в 10 регионах, то наиболее значимые корреляции были получены в отношении реализации информационно-коммуникационной полити-

ки: $\text{rsp} = -0,697$; $P = 0,002$, причем как среди мужчин ($\text{rsp} = -0,738$; $P = 0,000$), так и среди женщин ($\text{rsp} = -0,788$; $P = 0,000$), и реализации медицинской помощи по преодолению курения: $\text{rsp} = -0,573$; $P = 0,049$, наиболее выраженные среди женщин ($\text{rsp} = -0,673$; $P = 0,004$). Реализация медицинской помощи, направленной на преодоление курения, также поло-

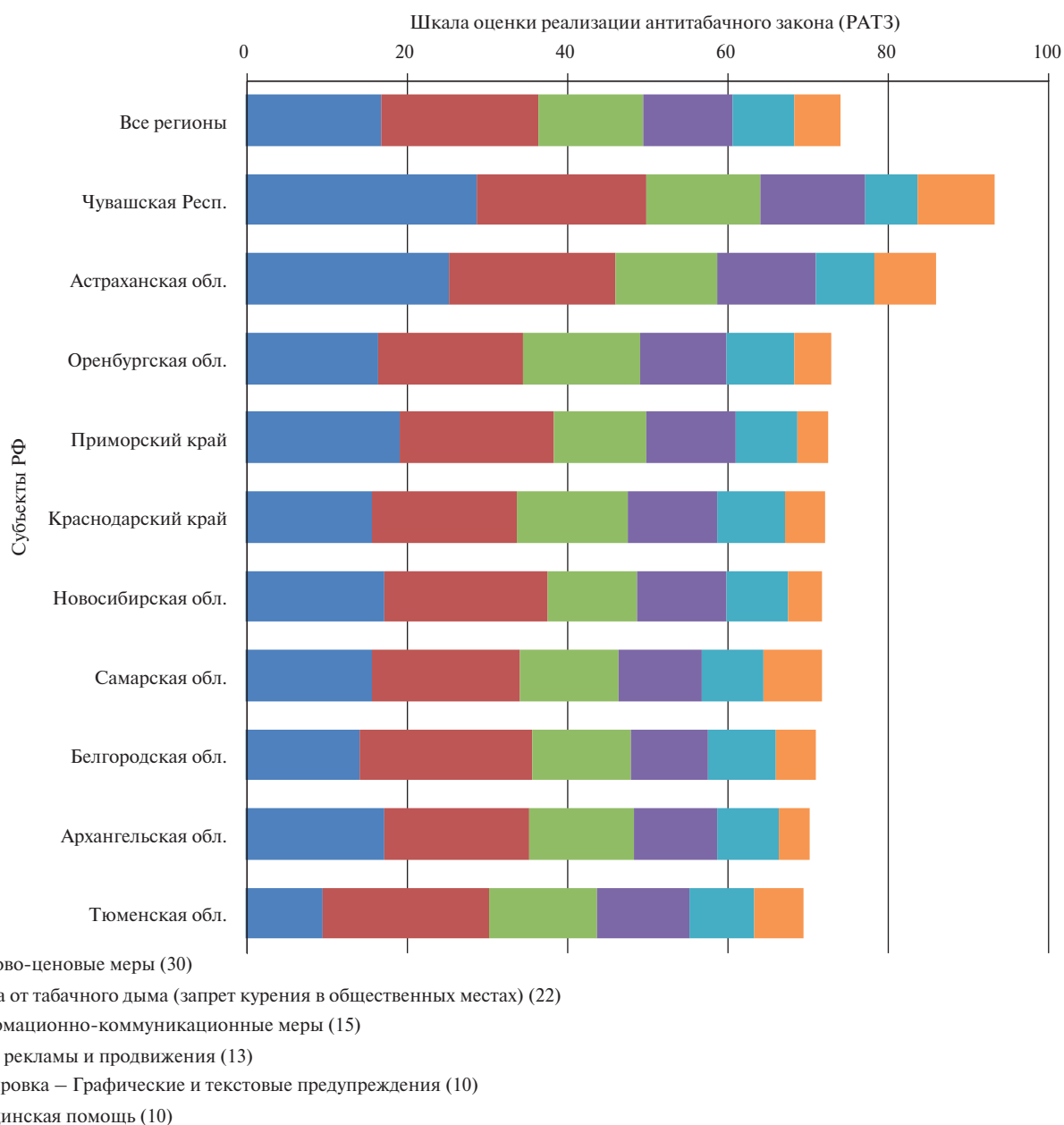


Рис. 4 Интегральная шкала оценки реализации антитабачных законодательных мер в 2017–2018гг в 10 субъектах РФ.

жительно коррелировала с динамикой распространенности курения с 2013 по 2018гг.

Результаты простого линейного регрессионного анализа ассоциаций реализации комплекса антитабачных мер и каждой из мер в отдельности с распространенностью курения в 2018г и динамикой распространенности курения 2013–2018гг показали, что полнота реализации практически всех компонентов антитабачного закона по отдельности, а также комплекса антитабачных мер, достоверно связаны с распространенностью курения в 2018г (чем полнее реализация — тем ниже распространенность). Наиболее ярко эти связи прослеживаются в отношении распространенности курения среди мужчин. Дина-

мика распространенности курения с 2013 по 2018гг была достоверно связана только с реализацией налогово-ценовой политики. При анализе вышеупомянутых связей в пошаговой многомерной регрессионной модели сохраняется тенденция воздействия реализации налогово-ценовых мер и мер информационной политики на распространенность курения в 2018г, однако с меньшей достоверностью. Тем не менее модель объясняет 92,1% распространенности потребления табака в 2018г, связанной с реализацией комплекса антитабачных мер ($R^2=0,921$, $p=0,034$): 82,7% среди мужчин ($p=0,140$) и 82,2% среди женщин ($p=0,147$) — в зависимости от реализации антитабачных мер. Наибольший вклад в низкие

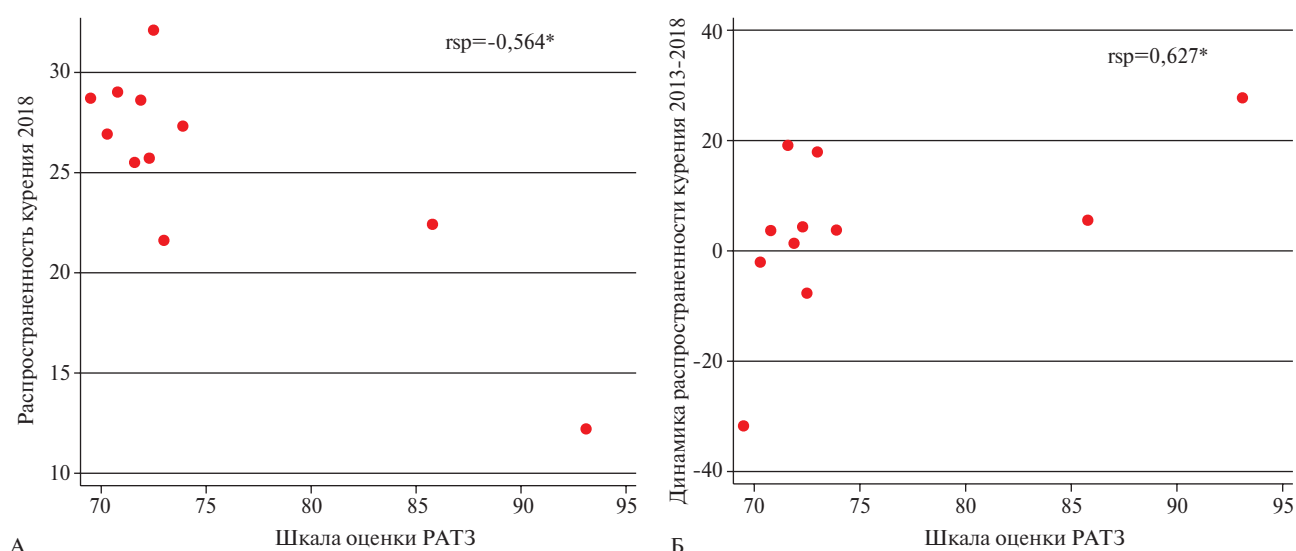


Рис. 5 Корреляция между суммарным баллом по шкале ПАТЗ (все меры) и (А) распространенностью курения в 2018г в 10 субъектах РФ; (Б) относительной динамикой распространенности курения с 2013 по 2018гг в 10 субъектах РФ.

Примечание: rsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена; * — $p < 0,05$. ПАТЗ — реализация антитабачного закона.

показатели распространенности курения в 2018г из всех антитабачных мер вносит реализация налогово-ценовых мер ($\beta = -0,485$ 95% ДИ $-0,820$ — $-0,150$; $p = 0,011$); информационной политики ($\beta = -2,388$ 95% ДИ $-3,926$ — $-0,850$; $p = 0,008$); и оказания медицинской помощи в преодолении потребления табака ($\beta = -0,897$, 95% ДИ $-2,002$ — $0,209$; $p = 0,097$), судя по результатам множественной регрессии, включающей только эти три компонента антитабачной политики: $R^2 = 90,6$ ($p = 0,0006$).

Исследование показало на популяционном уровне, что более полное правоприменение антита-

бачных законодательных мер связано с более низкой распространенностью курения и более выраженным ее сокращением за 5 лет реализации ФЗ от 23 февраля 2013г № 15-ФЗ “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”. Эти связи особенно ярко проявляются относительно тех законодательных мер, в реализации которых регионы имеют наибольшую автономию, как информационно-коммуникационные меры, организация медицинской помощи в преодолении курения или ценовая политика, и тем самым отличаются между собой.

Приложение 4. Результаты оценки вклада реализации антитабачных законодательных мер в изменения показателей здоровья

Результаты исследований, проведенных в разные годы в зарубежных странах, показывают, что антитабачные законодательные меры, например, запрет курения в общественных местах, могут способствовать снижению возникновения острых сердечно-сосудистых событий и бронхолегочных заболеваний среди населения [15, 17-19]. Разные исследования указывали на разную степень эффективности антитабачных законодательных мер в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости. Эффект варьировал в диапазоне от 0 до 70%, и различия объяснялись вариациями выборки, продолжительностью наблюдения, различиями распространенности активного и пассивного курения в исследуемых популяциях, методологическими аспектами [19, 31, 32]. Подобные различия эффективности антитабачных мер в отношении госпитализации по поводу ИМ и стенокардии между

отдельными регионами РФ были описаны и в наших недавних исследованиях [33]. Примечательно, что все вышеприведенные исследования анализировали воздействие законодательного запрета курения в общественных местах на уровень госпитализаций по поводу острых ССЗ.

Существующие исследования относительно воздействия антитабачных законов на уровень заболеваемости острыми бронхо-легочными заболеваниями в большинстве своем посвящены изучению воздействия антитабачных законов, в частности законов о запрете курения в общественных местах, на уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей у детей [20-22], и большинство из них демонстрируют снижение заболеваемости этими заболеваниями у детей после внедрения законодательных мер. В работах, посвященных изучению влияния

анти табачных мер на динамику ГЗ респираторными заболеваниями у взрослых, исследователи охватывают весь спектр бронхолегочных заболеваний, включая обострения хронических бронхитов, хронической обструктивной болезни легких, астму и, лишь немногие — респираторные инфекции [21, 24] и единицы — пневмонии у взрослых [25].

Мы проанализировали насколько реализация анти табачных законодательных мер может быть связана с динамикой уровня ГЗ по поводу отдельных коронарных болезней (на примере ИМ и стенокардии) и острых заболеваний нижних дыхательных путей (на примере пневмоний). В этом приложении представлены результаты анализа ассоциации мер РАТЗ с уровнем ГЗ по поводу ИМ, стенокардии и пневмонии в РФ в целом и в 10 субъектах РФ, с одной стороны, и результаты сравнительной оценки эффективности реализации анти табачных мер в отношении динамики уровня ГЗ этими болезнями в 10 субъектах РФ, с другой.

1. Результаты оценки вклада реализации анти табачных мер в снижение ГЗ отдельными ССЗ и БОД

Для оценки динамики ГЗ до и после внедрения мер анти табачного закона использовались данные о количестве госпитализаций из сведений годовых статистических отчетов по формам федерального и отраслевого статистического наблюдения № 14 по РФ в целом и по 10 регионам, включенным в анализ, по поводу диагнозов при выписке из стационара “стенокардия” и “острый и повторный инфаркт миокарда”: коды I20, I21 и I22 по МКБ-10 и диагнозов “пневмония”: коды J12-18 МКБ-10 за 2005-2019 гг. Также анализировались случаи госпитализаций с диагнозом “хронические ревматические болезни сердца” (I05-I09), с диагнозом “бронхиальная астма” (J45-46), в качестве контроля. В данном исследовании анализировалась динамика уровня госпитализаций на 100 тыс. населения (уровень госпитализаций рассчитывался как соотношение числа случаев госпитализаций к численности взрослого населения) по вышеуказанным нозологиям среди взрослого населения — 18 лет и старше по РФ и следующим 10 регионам: Чувашская Республика, Краснодарский край, Приморский край, Архангельская, Астраханская, Белгородская, Новосибирская, Оренбургская, Самарская и Тюменская области.

Данные о численности населения с разбивкой по возрастным группам (0-17 лет и 18 лет и старше), а также данные о численности населения на одну больничную койку брались из официальной статистики — из базы данных Росстата [34].

Данные о распространенности курения были получены из Выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения за 2013 и 2018 гг, проведенного Федеральной службой государственной статистики (Росстат)

в 2013 и 2018 гг [12], и Выборочного наблюдения Росстата о состоянии здоровья населения в 2019 г [35].

Для сравнения динамики уровня госпитализации по поводу острых коронарных событий в периоды до и после принятия анти табачного закона относительно полноты его исполнения в регионах использовалась интегральная шкала оценки РАТЗ (шкала РАТЗ), разработанная нами на основе результатов репрезентативного опроса взрослого населения о реализации мер анти табачной политики в 10 субъектах РФ в 2017 и 2018 гг, и представленная выше. И как показано выше, шкала позволяет оценить в баллах полноту реализации как всего комплекса основных анти табачных законодательных мер, обозначенных ВОЗ мерами MPOWER, так и отдельных мер: защиты от табачного дыма, оказания помощи в отказе от курения, мер информационной политики, включая предупреждения на пачках сигарет, запрета рекламы табачных изделий и налогово-ценовых мер. Баллы, характеризующие полноту исполнения каждой из этих мер, используются как независимые переменные в корреляционном и линейном регрессионном анализе [11].

Данные о случаях госпитализаций по поводу вышеуказанных диагнозов анализировались за периоды до и после реализации мер Закона. Мы применяли дизайн ITS для анализа воздействия мер РАТЗ на уровень госпитализаций по поводу этих состояний. ITS является надежным квазиэкспериментальным дизайном для оценки эффектов вмешательств в популяционных исследованиях, при отсутствии возможности проведения рандомизированных контролируемых исследований [19]. Применялась обобщенная линейная модель регрессии Пуассона, одна из наиболее часто используемых в анализе прерванных временных рядов [15, 32, 36-39].

Модель регрессии имеет следующий вид:

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

где Y_t — результат, измеряемый в каждой точке времени t ; T — время, прошедшее с начала исследования, с интервалом, представляющим частоту, с которой проводятся наблюдения (год); X_t — фиктивная переменная, обозначающая период до вмешательства ($X_t=0$) или период после вмешательства ($X_t=1$); β_0 — начальный уровень изучаемой переменной при $T=0$; β_1 — это исходный тренд переменной результата до вмешательства; β_2 — изменение уровня результатов после вмешательства, указывает на то, имело ли место изменение уровня изучаемой переменной сразу после введения вмешательства; β_3 представляет собой изменение наклона или траектории результата после вмешательства [40]. Подробное описание этой методологии и ее применения представлено нами ранее [41].

Модели основаны на временных рядах случаев ежегодных госпитализаций по диагнозам стенокардия, ИМ и пневмонии за период до внедрения мер

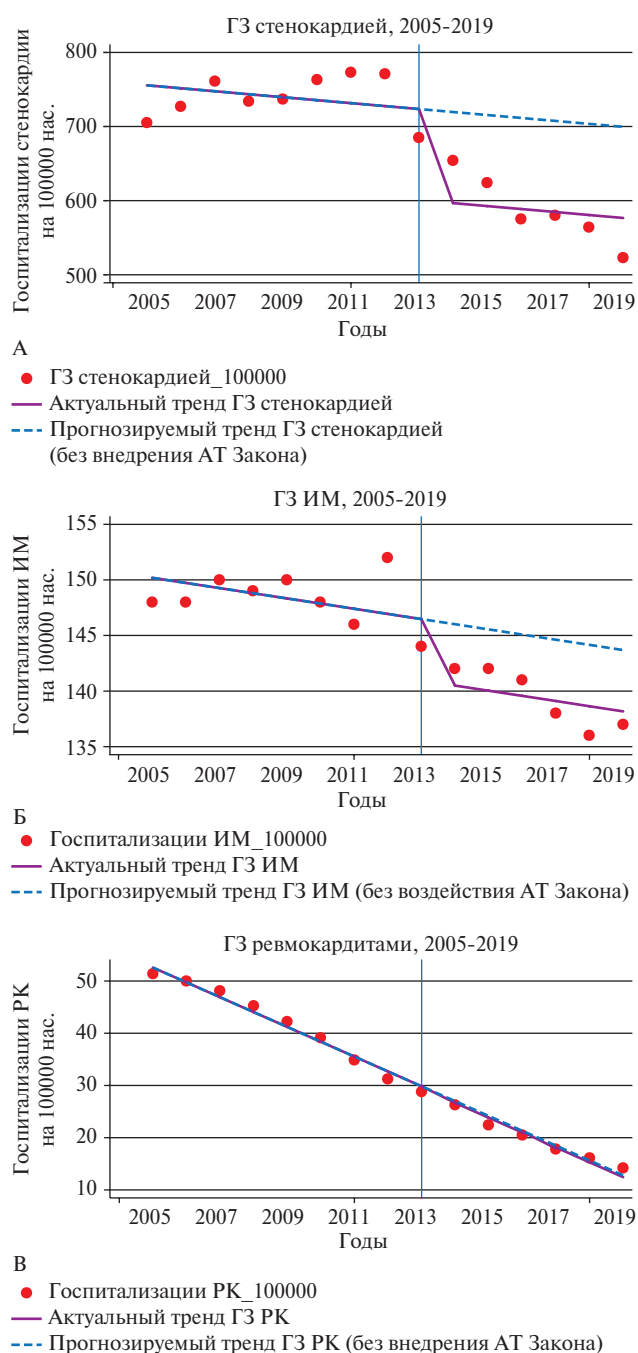


Рис. 6 ГЗ со стенокардией (А), ИМ (Б) и хроническими ревматическими заболеваниями сердца (В), с 2005 по 2019гг до и после внедрения мер антитабачного закона в РФ.

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

Закона — с 2005 по 2013гг и после него — с 2014 по 2019гг в РФ и в 10 российских регионах, указанных выше. В анализе использовались абсолютные значения случаев госпитализаций, соответствующие распределению Пуассона, которые впоследствии трансформировались в относительные величины уровня госпитализаций путем соотношения их к данным численности населения (в логарифмах).

Оценивались траектории изменения уровня госпитализаций со стенокардией и ИМ до вступления в силу антитабачного Закона, изменения непосредственно после вступления в силу Закона, а также последовательная динамика уровня госпитализаций в период после введения в действие антитабачного Закона, что позволяет оценить долгосрочные тренды уровня госпитализаций этими состояниями.

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

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

Кроме того, в анализе ассоциаций мер РАТЗ с уровнем ГЗ стенокардией и ИМ данные были анализированы в отношении возможного конфандера — внедрения другого нормативно-правового документа — “Стандарта оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме с и без подъема сегмента ST” (далее — Стандарт ОКС), принятого в 2012г и потенциально имеющего влияние на уровень госпитализации стенокардией и, в частности ИМ, который наряду с антитабачным Законом в качестве второго фактора вмешательства был включен в модель анализа, и временные ряды ГЗ стенокардией и ИМ анализировались аналогично в отношении времени внедрения этого документа в 2012г. Результаты рассчитывались в виде отношения рисков случаев госпитализаций с 95% ДИ.

Дополнительно в качестве контроля мы провели такой же анализ за те же временные отрезки в отношении ГЗ хроническими ревматическими заболеваниями сердца, которая не должна зависеть непосредственно от изменений антитабачного законодательства, и бронхиальной астмой как хронического респираторного заболевания, контроль над которым осуществляется другими нормативными мерами. Например, принятые в разные годы документы: в 2007г стандарта медицинской помощи больным с астмой (при оказании специализированной помощи), в 2012г — стандарта скорой медицинской помощи при астме и в 2013г Федеральных

Таблица 11

Уровень госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ: RR (95% ДИ) после принятия антитабачного закона по сравнению с периодом до его принятия в РФ и 10 регионах

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

Примечание: * — RR случаев госпитализаций после принятия антитабачного закона по сравнению с периодом до его принятия, ** — относительная динамика RR после принятия антитабачного закона по сравнению с периодом до его принятия (%). Цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. ДИ — доверительный интервал, РФ — Российская Федерация, RR — Rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций).

клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы, могли способствовать более эффективному контролю заболевания на догоспитальном этапе заболевания, профилактике обострений и последовательному снижению числа госпитализаций, тем самым “перекрывать” эффект Федерального антитабачного закона.

Результаты оценки эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения ГЗ стенокардией и ИМ

Данные уровня госпитализаций на 100 тыс. населения по поводу стенокардии, ИМ и хронических ревматических заболеваний сердца с 2005 по 2019гг по РФ представлены на точечных диаграммах на рисунке 6.

На рисунке 6 представлена динамика годовой ГЗ по поводу стенокардии (А), ИМ (Б) и хронических ревмокардитов (В) в РФ с 2005 по 2019гг — до и после внедрения мер антитабачного закона в 2013г. Показан тренд динамики уровня госпитализаций после внедрения закона (сплошная линия) по сравнению с прогнозируемым трендом при отсутствии внедрения антитабачных мер (пунктирная линия).

Очевидно, что в наибольшей степени тренд ГЗ после внедрения антитабачных законодательных мер отклоняется от прогнозируемого тренда (который бы имел место, если бы не было антитабачного закона) при стенокардии. Это отклонение менее выраженное, но статистически значимое при ИМ. В обоих случаях сохраняется разность между фактическим и прогнозируемым трендами на весь период после внедрения Закона, что свидетельствует о сохранении эффекта на протяжении всего периода наблюдения. Разница между линиями трендов до и после внедрения антитабачного закона практи-

чески отсутствует при хронических ревмокардитах, что указывает на то, что последовательное снижение ГЗ хроническими ревмокардитами, возможно связанное с рядом факторов (например, эффективным применением антибактериальной терапии, амбулаторного лечения), не связано с изменениями законодательных мер антитабачной политики.

Таблица 11 демонстрирует результаты Пуассоновой регрессии об уровне скорректированных по возрасту госпитализаций (на 100 тыс. населения) с диагнозами стенокардии и ИМ в RR ГЗ с 95% ДИ и динамику этого показателя (%) в отношении временного периода внедрения антитабачного закона в РФ и 10 в субъектах РФ. В анализе учтены изменения уровня госпитализаций по поводу указанных заболеваний, связанные с принятием в 2012г “Стандарта оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме с и без подъема сегмента ST”, действующего на момент исследования [42].

Из таблицы видно, что динамика уровня госпитализаций со стенокардией и ИМ после внедрения законодательных мер неравномерная по 10 регионам РФ. Однако практически во всех регионах в большей или меньшей степени прослеживается тенденция снижения уровня госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ после внедрения антитабачных законодательных мер, и можно предположить, что такая вариабельность может быть связана с полнотой правоприменения антитабачных законодательных норм.

Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения ГЗ пневмониями у взрослых

Данные уровня госпитализаций на 100 тыс. населения по поводу пневмоний и бронхиальной

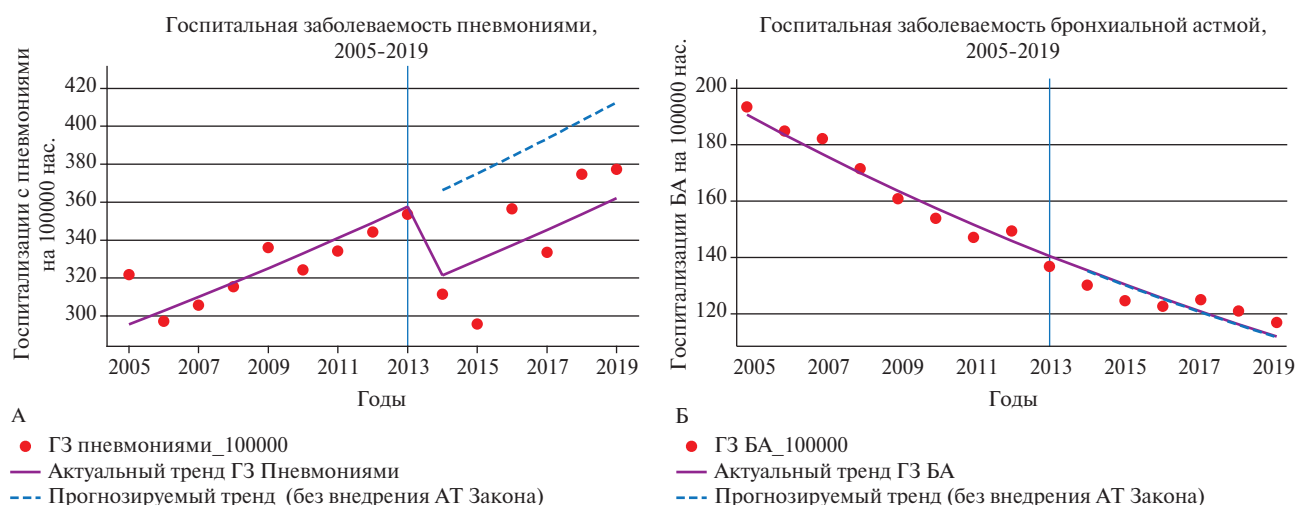


Рис. 7 Уровень ГЗ с пневмонией (А) и бронхиальной астмой (Б) с 2005 по 2019гг до и после внедрения мер антитабачного закона в РФ. Примечание: АТ — антитабачный, БА — бронхиальная астма, ГЗ — госпитальная заболеваемость.

Таблица 12

Уровень госпитализаций по поводу пневмоний различного генеза: RR (95% ДИ) после принятия закона по сравнению с периодом до его принятия в РФ и 10 регионах

Субъекты РФ	RR (95% ДИ)	p	Динамика RR, (%)
РФ	0,88 (0,79-0,97)	0,011	-14,3
Чувашская Республика	0,75 (0,62-0,91)	0,003	-27,5
Краснодарский край	0,98 (0,8-1,2)	0,863	-4,0
Приморский край	1,01 (0,99-1,03)	0,694	1,1
Архангельская обл.	0,88 (0,77-0,99)	0,04	-14,7
Астраханская обл.	0,88 (0,72-1,08)	0,224	-17,8
Белгородская обл.	0,77 (0,6-0,98)	0,033	-27,4
Новосибирская обл.	0,96 (0,79-1,16)	0,681	-4,6
Оренбургская обл.	0,93 (0,76-1,14)	0,512	-10,4
Самарская обл.	0,72 (0,63-0,82)	0,000	-32,4
Тюменская обл.	0,88 (0,67-1,2)	0,353	-13,2

Примечание: цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. ДИ — доверительный интервал, РФ — Российская Федерация, RR — Rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций).

астмы с 2005 по 2019гг по РФ приведены на точечных диаграммах на рисунке 7. На рисунке 7 представлена динамика годовой ГЗ по поводу пневмоний (А) и бронхиальной астмой (Б) в РФ с 2005 по 2019гг — до и после внедрения мер антитабачного закона в 2013г. Показан тренд динамики уровня госпитализаций после внедрения закона (сплошная линия) по сравнению с прогнозируемым трендом при отсутствии внедрения антитабачных мер (пунктирная линия).

Очевидно значительное отклонение актуального тренда ГЗ по поводу пневмоний после внедрения антитабачных законодательных мер от прогнозируемого тренда (который бы имел место, если бы не было антитабачного закона). Это отклонение статистически значимое и составляет 14,3%. При этом сохраняется разность между фактическим и прогнозируемым трендами на весь период после внедрения Закона, что свидетельствует о сохранении эффекта на протяжении всего периода наблюдения. Разница

между линиями трендов частоты ГЗ по поводу бронхиальной астмы до и после внедрения антитабачного закона отсутствует, что указывает на то, что последовательное снижение ГЗ бронхиальной астмой, возможно, связано с нормативным регулированием и эффективным контролем этого заболевания. В подобных условиях эффект антитабачных мер на частоту госпитализаций с бронхиальной астмой может не проявиться. Таблица 12 демонстрирует результаты Пуассоновой регрессии об уровне скорректированных по возрасту (на 100 тыс. населения) госпитализаций с диагнозами пневмонии различного генеза в RR с 95% ДИ и динамику этого показателя (%) в отношении временного периода внедрения антитабачного закона в РФ и в 10 субъектах.

Из таблицы видно, что после введения в действие антитабачного закона в РФ произошло статистически значимое снижение уровня госпитализаций по поводу пневмоний — на 14,3%: $RR = 0,88$ (95% ДИ 0,79-0,97). Анализ показал сохранение

Таблица 13

Корреляции динамики уровня госпитализаций (RR %) по поводу стенокардии и ИМ до и после внедрения Закона с полнотой реализации антитабачных мер и распространенностью курения в 2018г и 2019г (коэффициент корреляции рангов Спирмена и 95% ДИ)

	Стенокардия	Инфаркт миокарда	Ревмокардиты
Законодательные меры	rsp* (95% ДИ)	rsp (95% ДИ)	rsp (95% ДИ)
Весь комплекс законодательных мер	-0,673 (-1,08; -0,269)	-0,09 (-0,855; 0,672)	-0,064 (-0,615; 0,487)
p	0,001	0,816	0,821
Налоги и цены	-0,64 (-0,824; 0,497)	-0,073 (-0,863; 0,717)	-0,318 (-0,928; 0,29)
p	0,627	0,856	0,305
Защита от табачного дыма	0,082 (-0,515; 0,679)	-0,793 (-1,08; -0,506)	-0,205 (-0,885; 0,475)
p	0,788	0,000	0,555
Информационная политика	-0,364 (-0,923; 0,194)	-0,046 (-0,768; 0,676)	1,777 (-0,504; 0,859)
p	0,201	0,902	0,609
Запрет рекламы	-0,867 (-0,679; 0,506)	-0,498 (-1,15; 0,154)	-0,08 (-0,73; 0,566)
p	0,774	0,134	0,804
Предупреждения на пачках	0,103 (-0,475; 0,680)	0,322 (-0,247; 0,891)	0,471 (-0,155; 1,1)
p	0,728	0,268	0,141
Медицинская помощь	-0,554 (-1,09; -0,02)	-0,736 (-1,12; -0,357)	-0,273 (-0,98; 0,44)
p	0,042	0,000	0,452
Распространенность курения			
Распространенность курения 2018г	0,772 (0,401; 1,144)	0,209 (-0,567; 0,982)	0,055 (-0,6; 0,709)
p	0,000	0,596	
Распространенность курения 2019г	0,609 (0,158; 1,06)	0,582 (0,07; 1,09)	0,172 (-0,432; 0,778)
p	0,008	0,027	0,576
Динамика распространенности курения 2013–2018гг	-0,809 (-1,141; -0,477)	-0,2 (0,862; 0,461)	-0,109 (-0,763; 0,544)
p	0,000	0,554	0,744

Примечание: * — rsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена; цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. ДИ — доверительный интервал.

эффекта внедрения мер антитабачного закона на весь последующий после внедрения Закона период наблюдения относительно госпитализаций по поводу пневмоний: $RR=0,86$ (95% ДИ 0,77-0,96) ($p=0,006$).

Из таблицы также видно, что после внедрения антитабачных законодательных мер происходит снижение уровня госпитализаций по поводу пневмоний различного генеза в 9 из 10 изучаемых регионах, однако эта динамика неравномерная по всем регионам и варьирует от 4% до 32,4%, и не везде значима.

Снижение уровня госпитализаций по поводу бронхиальной астмы относительно времени внедрения антитабачного закона и на весь последующий период наблюдения статистически не значимо: $RR=1$ (95% ДИ 0,97-1,1) ($p=0,779$) (рисунк 7 Б).

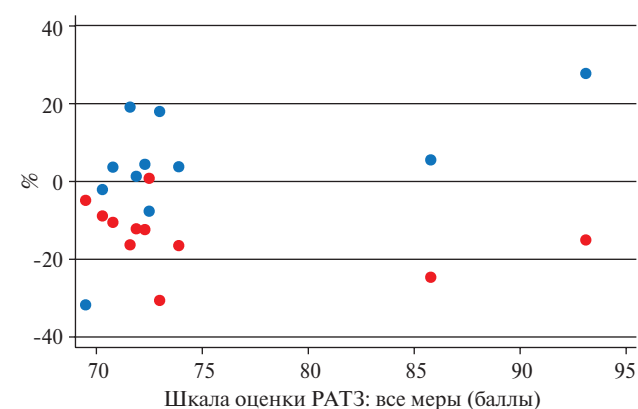
2. Результаты оценки вклада реализации антитабачных мер в снижение ГЗ ССЗ и БОД в зависимости от полноты реализации этих мер в субъектах РФ

Чтобы оценить потенциальные ассоциации между изменениями трендов ГЗ стенокардией, ИМ и пневмониями и полнотой реализации антитабачных законодательных мер в регионах, проводились межрегиональные сравнения путем анализа ассо-

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

Результаты оценки эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения ГЗ стенокардией и ИМ в зависимости от полноты реализации этих мер в субъектах РФ

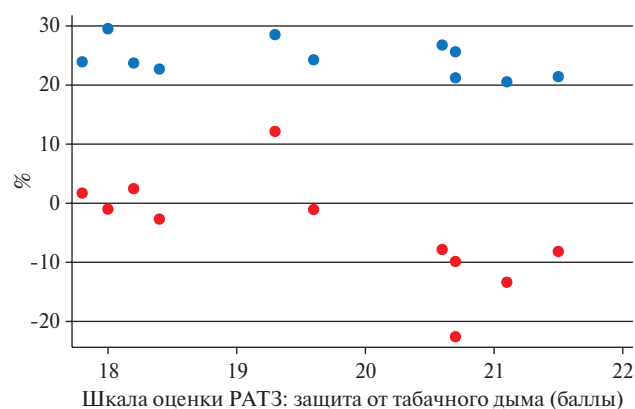
Мы проанализировали насколько показатели динамики уровня госпитализаций (в выражении RR %) после внедрения антитабачного закона в субъектах РФ, коррелируют с полнотой исполнения законодательных мер и распространенностью курения в этих регионах (таблица 13).



А
● Динамика ГЗ, Стенокардия (ОР, %)
● Динамика распространенности курения 2013-2018 (%)

Рис. 8 А Корреляция между суммарным баллом по шкале РАТЗ (все меры) (1), относительной динамикой распространенности курения с 2013-2018гг (2), динамикой уровня госпитализаций со стенокардией (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: r_{sp} — коэффициент корреляции рангов Спирмена: (1, 2) $r_{sp}=0,627$ ($p<0,05$), (1, 3) $r_{sp}=-0,636$ ($p<0,005$), (2, 3) $r_{sp}=-0,809$ ($p<0,001$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций), РАТЗ — реализация антитабачного закона.



Б
● Динамика ГЗ, Инфаркт миокарда (ОР, %)
● Распространенность курения, 2019 (%)

Рис. 8 Б Корреляция между баллами по шкале РАТЗ (защита от табачного дыма) (1), распространенностью курения в 2019г (2) и динамикой уровня госпитализаций с ИМ (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: r_{sp} — коэффициент корреляции рангов Спирмена: (1, 2) $r_{sp}=-0,492$ ($p=0,07$), (1, 3) $r_{sp}=-0,793$ ($p<0,001$), (2, 3) $r_{sp}=0,581$ ($p<0,05$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций), РАТЗ — реализация антитабачного закона.

Таблица 14

Ассоциации динамики уровня госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ до и после внедрения Закона с динамикой распространенности курения с 2013-2018гг, и распространенностью курения в 2019г по линейной регрессии

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

Примечание: цветом выделены значимые результаты: $p<0,05$. β — коэффициент регрессии, ДИ — доверительный интервал.

Выявлена значимая корреляция между снижением ГЗ стенокардией и суммарным баллом, характеризующим реализацию комплекса антитабачных мер по шкале РАТЗ: $r_{sp}=-0,636$ 95% ДИ с -1,07 до -0,193 ($p=0,005$), и баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $r_{sp}=-0,554$ 95% ДИ с -1,09 до -0,02 ($p=0,042$).

Также снижение ГЗ стенокардией на период после внедрения антитабачного закона коррелирует с распространенностью курения в 2018г: $r_{sp}=0,772$, 95% ДИ с 0,401 до 1,144 ($p<0,001$), с распространенностью курения в 2019г: $r_{sp}=0,609$, 95% ДИ с 0,158 до 1,06 ($p=0,008$), и коррелирует с динамикой распространенности курения с 2013 по 2018гг: $r_{sp}=-0,809$; 95% ДИ с -1,141 до -0,477, ($p<0,001$) (рисунок 8 А).

Аналогичные корреляции выявлены между снижением ГЗ ИМ и баллом по шкале РАТЗ, харак-

теризующим полноту исполнения запрета курения в общественных местах: $r_{sp}=-0,793$; 95% ДИ с -1,08 до -0,506 ($p<0,001$) (рисунок 8 Б); а также баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $r_{sp}=-0,736$; 95% ДИ с -1,12 до -0,357 ($p=0,027$). Также выявлена значимая корреляция между динамикой ГЗ ИМ после внедрения мер антитабачного закона с распространенностью курения в 2019г: $r_{sp}=0,582$; 95% ДИ с 0,07 до 1,09 ($p=0,027$) (рисунок 8 Б). Следует отметить, что динамика распространенности курения за время реализации Закона и распространенность курения в 2019г также достоверно коррелируют с полнотой исполнения законодательных мер.

Рисунок 8 демонстрирует корреляции между полнотой исполнения комплекса антитабачных мер, динамикой распространенности курения с 2013-2018гг и динамикой уровня госпитализаций со стенокардией (А), полнотой реализации защиты от та-

Таблица 15

Корреляции динамики частоты госпитализаций (RR %) по поводу пневмоний различного генеза до и после внедрения Закона с реализацией антитабачных мер и распространенностью курения в 2018г и 2019г (коэффициент корреляции рангов Спирмена и 95% ДИ)

Законодательные меры	Пневмонии	Бронхиальная астма
	rsp* (95% ДИ)	rsp (95% ДИ)
Весь комплекс законодательных мер	-0,02 (-0,69; -0,66)	-0,236 (-0,92; 0,44)
p	0,958	0,497
Налоги и цены	-0,11 (-0,62; 0,86)	-0,159 (-0,82; 0,51)
p	0,764	0,638
Защита от табачного дыма	-0,55 (-1,08; 0,02)	-0,405 (-0,89; 0,81)
p	0,042	0,102
Информационная политика	-0,127 (-0,84; 0,58)	0,209 (-0,534; 0,953)
p	0,725	0,581
Запрет рекламы	-0,004 (-0,745; 0,75)	-0,134 (-0,81; 0,54)
p	0,990	0,691
Предупреждения на пачках	0,40 (-0,22; 1,03)	0,63 (-0,16; 1,1)
p	0,208	0,141
Медицинская помощь	-0,763 (-1,11; -0,41)	-0,55 (-1,08; 0,25)
p	0,000	0,040
Распространенность курения 2019г	0,7 (0,32; 1,08)	0,47 (-0,102; 0,104)
p	0,000	0,107
Динамика распространенности курения 2013-2018гг	-0,5 (-1,07; -0,07)	-0,5 (-1,164; 0,164)
p	0,085	0,140

Примечание: * — rsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена; цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 16

Ассоциации динамики частоты госпитализаций по поводу пневмоний и бронхиальной астмы до и после внедрения Закона с полнотой оказания помощи при отказе от курения и распространенностью курения в 2019г по линейной регрессии

	Помощь в отказе от курения		Распространенность курения в 2019г	
	β	95% ДИ	β	95% ДИ
Динамика частоты госпитализаций				
Пневмонии	-4,212	(-7,61; -0,82)	2,40	(0,34; 4,45)
p	0,020		0,027	
Бронхиальная астма	-2,43	(-5,39; 0,53)	1,2	(0,64; 3,04)
p	0,096		0,174	

Примечание: цветом выделены значимые результаты: $p < 0,05$. β — коэффициент регрессии, ДИ — доверительный интервал.

бачного дыма, распространенностью курения в 2019г и динамикой уровня госпитализаций с ИМ (Б).

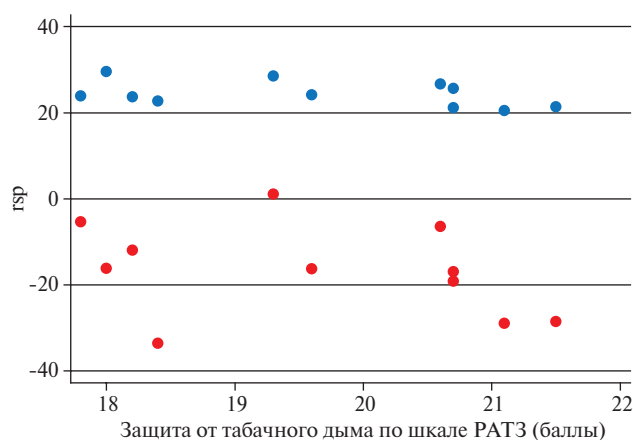
При этом не выявлено никаких значимых корреляций снижения ГЗ хроническими ревмокардитами ни с полнотой реализации антитабачных законодательных норм, ни с распространенностью курения в субъектах РФ.

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

Также по результатам линейного регрессионного анализа выявлены значимые ассоциации снижения уровня госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ с динамикой распространенности курения с 2013 по 2018гг, и распространенностью курения в 2019г, соответственно (таблица 14).

Результаты оценки эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения ГЗ пневмониями у взрослых в зависимости от полноты реализации этих мер в субъектах РФ

Мы проанализировали несколько различия в динамике госпитализаций пневмониями (в выражении RR %) после внедрения антитабачного закона в субъектах РФ коррелируют с полнотой исполнения законодательных мер и какие из антита-

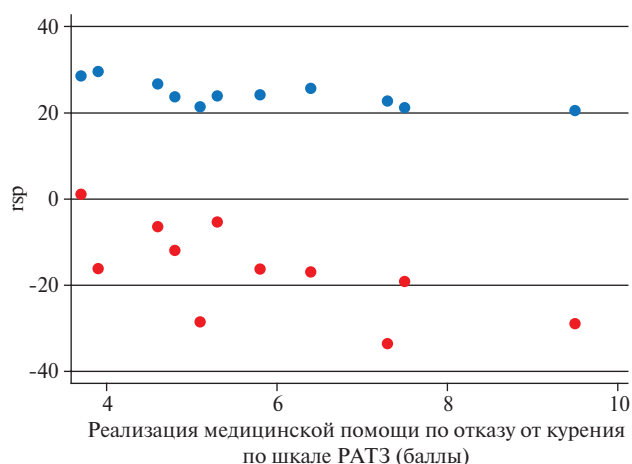


А

- Распространенность курения, 2019 (%)
- Динамика ГЗ пневмониями (ОЧ, %)
- RR

Рис. 9А Корреляция между баллами по шкале ПАТЗ (защита от табачного дыма) (1), распространенностью курения в 2019г (2) и динамикой частоты госпитализаций с пневмониями (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: gsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена: (1, 2) $gsp=-0,492$ ($p=0,07$), (1,3) $gsp=-0,55$ ($p<0,05$), (2, 3) $gsp=-0,7$ ($p<0,001$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций), ПАТЗ — реализация антитабачного закона.



Б

- Динамика ГЗ пневмониями (ОЧ, %)
- Распространенность курения, 2019 (%)
- RR

Рис. 9Б Корреляция между баллами по шкале ПАТЗ (оказание помощи курящим) (1), распространенностью курения в 2019г (2) и динамикой частоты госпитализаций с пневмониями (3) в 10 субъектах РФ.

Примечание: gsp — коэффициент корреляции рангов Спирмена: (1, 2) $gsp=-0,781$ ($p=0,001$), (1,3) $gsp=-0,763$ ($p<0,001$), (2, 3) $gsp=-0,7$ ($p<0,001$). ГЗ — госпитальная заболеваемость, RR — rate ratio — отношение вероятности возникновения события (случаев госпитализаций), ПАТЗ — реализация антитабачного закона.

бачных мер могут быть связаны со снижением ГЗ, а также с распространенностью курения в этих регионах (таблица 15).

Выявлена значимая корреляция между снижением ГЗ пневмониями и баллом по шкале ПАТЗ, характеризующим полноту исполнения запрета курения в общественных местах: $gsp=-0,55$, 95% ДИ с -1,08 до 0,02 ($p=0,042$), а также баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $gsp=-0,763$, 95% ДИ с -1,11 до -0,41 ($p<0,001$).

Также снижение ГЗ пневмониями на период после внедрения антитабачного закона обратно коррелирует с распространенностью курения в 2019г: $gsp=0,7$, 95% ДИ с -0,08 до 2,25 ($p<0,05$).

Рисунок 9 демонстрирует корреляции между полнотой исполнения антитабачных мер (защиты от табачного дыма), распространенностью курения в 2019г и динамикой уровня госпитализаций с пневмониями (А), полнотой исполнения оказания помощи в отказе от курения, распространенностью курения в 2019г и динамикой уровня госпитализаций с пневмониями (Б). Следует отметить, что распространенность курения в 2019г также достоверно коррелирует с полнотой исполнения законодательных мер.

Примечательно, что аналогичные корреляции не выявлены между снижением ГЗ бронхиальной астмой и баллами по шкале ПАТЗ, и с распространенностью курения в 2019г в субъектах РФ. Исключение составляет выявленная корреляция между

баллом, характеризующим полноту оказания медицинской помощи по отказу от курения: $gsp=-0,55$, 95% ДИ с -1,12 до -0,357 ($p=0,027$).

Линейный регрессионный анализ выявил значимые ассоциации между снижением уровня госпитализаций по поводу пневмоний и реализацией помощи в отказе от курения ($\beta=-4,21$, 95% ДИ -7,61 — -0,82; $p=0,02$). Также по результатам линейного регрессионного анализа выявлены значимые ассоциации снижения частоты госпитализаций по поводу стенокардии и ИМ с распространенностью курения в 2019г (таблица 16).

В этом исследовании впервые проанализированы долгосрочные тренды ежегодных госпитализаций (на протяжении 15 лет) по поводу острых коронарных событий и пневмоний различного генеза, основанные на анализе данных, включающих >23,5 млн случаев госпитализаций: >14,5 млн — по поводу стенокардии, и >3 млн — по поводу ИМ и ~6 млн — по поводу пневмоний различного генеза по РФ и 10 субъектам РФ. Все ранее опубликованные работы, в т.ч. и наши ранние исследования, анализирующие изменения трендов ГЗ разными заболеваниями относительно принятия антитабачных законов, изучали временные ряды ежемесячных госпитализаций по поводу этих заболеваний, тем самым сужая временной диапазон изучаемых трендов до нескольких лет [19, 33, 41].

Полученные нами результаты сопоставимы с данными коллег из других стран [19, 31-35]. На-

пример, Barone-Adesi F, et al. получили 4% снижение ГЗ ИМ непосредственно после внедрения закона о запрете курения в общественных местах в Италии [19]. А Но V, et al. показали снижение уровня госпитализации по поводу пневмоний после принятия антитабачного закона среди лиц возраста 64-70 лет на 9,9% [25]. В нашем исследовании мы получили статистически значимое снижение уровня госпитализаций стенокардией и ИМ (но не хронических ревмокардитов, взятых в качестве контроля) не только непосредственно после принятия Закона, но и значимое последовательное снижение в течение всего изучаемого периода после принятия ФЗ от 23.02.13 № 15-ФЗ, в отличие, например, от результатов итальянских коллег [19]. Это позволило нам сопоставлять полученные результаты с полнотой исполнения антитабачных законодательных мер, а также с другими результатами РАТЗ. Хотя многие исследователи описывают снижение уровня ГЗ по поводу бронхиальной астмы, мы рассматривали это заболевание в качестве контроля, поскольку с 2007г в России осуществляется эффективный контроль над этим заболеванием на догоспитальном этапе другими нормативными мерами: реализацией стандарта медицинской помощи больным с астмой (при оказании специализированной помощи) (2007г), стандарта скорой медицинской помощи при астме (2012г) и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2013г), что приводит к стойкому снижению уровня госпитализаций по поводу этого заболевания, и эффект Федерального антитабачного закона здесь не может быть выделен.

В нашем исследовании впервые сопоставляется последовательный эффект снижения ГЗ по поводу острых коронарных событий после внедрения антитабачных законодательных мер, с полнотой реализации этих мер, измеренной в 2017-2018гг. Полученные результаты позволяют допускать, что полнота исполнения законодательных мер в регионах с первых лет принятия антитабачного закона соответствовала его исполнению в 2017-2018гг, с одной стороны, и что степень правоприменения этих мер могла повлиять на динамику ГЗ стенокардией и ИМ, с другой. В известных исследованиях в основном обсуждается эффективность антитабачных мер за счет защиты населения от табачного дыма [32, 43]. Большинство исследований указывают на то, что нормы антитабачных законов, и особенно запреты курения в общественных местах, в большинстве случаев хорошо соблюдаются [44, 45]. Однако ни одно известное нам исследование не демонстрирует результаты изучения связи между степенью снижения ГЗ и полнотой исполнения норм антитабачного закона.

Поскольку мы изучали ежегодные, а не ежегодные случаи госпитализаций, то необходимости

корректировки модели в отношении сезонности не было. Однако в нашем исследовании мы постарались учесть потенциальное воздействие всех возможных факторов, способных как потенцировать, так и уменьшить эффект воздействия антитабачных мер, что особенно важно при сравнении регионов. Корректировки модели в отношении обеспеченности населения больничными койками не изменили результаты в межрегиональных сравнениях. А вот совершенствование диагностики и медицинской помощи пациентам с ОКС, в связи с введением нового Стандарта ОКС в 2012г, могло стать причиной повышения уровня госпитализаций по поводу острого ИМ и тем самым исказить результаты динамики ГЗ, связанные с реализацией антитабачных мер, и потому были включены в модель и учтены в данном анализе. Подобное мнение, что изменение диагностических критериев острого ИМ Европейским обществом кардиологов и Американским колледжем кардиологов в 2000г могли быть причиной последующего очевидного роста госпитализаций, уже высказывалось европейскими коллегами [46, 47]. Другие исследования показали, что эффект новых диагностических критериев на рост заболеваемости, например, в Италии был ниже, чем в других странах [47]. В нашем исследовании также было показано, что имел место ассоциированный с новым Стандартом оказания медицинской помощи при ОКС, рост уровня ГЗ ИМ, который тем не менее был меньше, чем эффект антитабачных законодательных мер по РФ. В разных субъектах РФ этот эффект варьировал и местами превосходил влияние антитабачных мер.

Антитабачные законы направлены как на защиту населения от пассивного курения, так и на снижение распространенности активного курения и в конечном итоге на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с курением. Palmieri L, et al. показали, что снижение распространенности активного курения в Италии с 31,7% до 21,8% с 1980г по 2000г привело к сокращению смертности от ишемической болезни сердца на 3,7% (эффект, сопоставимый с эффектом лекарственного лечения ИМ, гипертензивных препаратов и статинов) [48]. Тем более интересны полученные нами результаты о «трехмерных» связях между успешной реализацией антитабачных мер, распространенностью курения и ГЗ острыми коронарными событиями. Российский антитабачный закон направлен на защиту населения от табачного дыма, снижение распространенности курения и защиту населения от последствий потребления табака. В нашем исследовании мы показали, что результаты реализации антитабачных мер, например, как динамика распространенности курения за период реализации Закона, и низкая распространенность курения в конце изучаемого периода также могут

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

Результаты созвучны с результатами множества международных исследований, использующих дизайн “Прерванных временных рядов” для оценки эффектов вмешательств в популяционных исследованиях, и указывающих на изменения трендов заболеваемости, связанные с применением законодательных мер.

Сравнительный анализ изменений ГЗ после внедрения антитабачного закона в регионах, связанных с полнотой реализации законодательных мер, затруднен ограниченным числом регионов, где оценивалась полнота правоприменения антитабачных мер, что может сказываться на мощности исследования и установления корреляционных связей и ассоциаций. Тем не менее получены статистически достоверные связи, которые позволяют делать суждения о наличии связей между этими событиями.

Литература/References

- World Health Organization. Tobacco. Basic facts. (In Russ.) Всемирная организация здравоохранения. Табак. Основные факты. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
- Lopez AD. Smoking and death in Russia. *Tob Control*. 1998;7(1):3-4. doi:10.1136/tc.7.1.3.
- Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):4-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(1):4-9.
- Federal Law “Technical Regulations for Tobacco products” dated 22.12.2008 N 268-FZ (latest edition). Legal Consultant Plus website. (In Russ.) Федеральный закон “Технический регламент на табачную продукцию” от 22.12.2008 N 268-ФЗ (последняя редакция). Правовой сайт Консультант плюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_82841/.
- Federal Law “On the Accession of the Russian Federation to the WHO Framework Convention on Tobacco Control” dated 04/24/2008 No. 51-FZ (latest edition) Legal Consultant Plus website. (In Russ.) Федеральный закон “О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака” от 24.04.2008 N 51-ФЗ (последняя редакция) Правовой сайт Консультант плюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_76462/.
- Federal Law No. 274-FZ of 21.10.2013 “On Amendments to the Code of Administrative Offences of the Russian Federation and the Federal Law “On Advertising” in Connection with the Adoption of the Federal Law “On the Protection of Citizens’ Health from the Effects of Ambient Tobacco Smoke and the Consequences of Tobacco Consumption”. b.m.: Specialized legal site ConsultantPlus. (In Russ.) Федеральный закон от 21.10.2013 N 274-ФЗ “О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях и Федеральный закон “О рекламе” в связи с принятием Федерального закона, “Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака”. б.м.: Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_153470/.
- Decree of the Government of the Russian Federation dated December 23, 2013 No. 1214 “On approval of the Regulations on monitoring and Evaluating the Effectiveness of Measures aimed at preventing the Effects of Ambient Tobacco smoke and

Таким образом, результаты данного исследования, включающего длительный период наблюдения, показывают, что относительно периода внедрения Федерального антитабачного закона происходит статистически значимое снижение уровня ГЗ по поводу стенокардии (на 16,6%), ИМ (на 3,5%) и пневмоний (14,3%) по сравнению с периодом до внедрения антитабачного закона, и этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения до 2019 г. Эти результаты свидетельствуют о том, что законы антитабачной политики могут способствовать не только краткосрочному снижению ГЗ стенокардией и ИМ непосредственно после принятия закона, но более продолжительным результатам в долгосрочной перспективе. Результаты также показали, что снижение уровня госпитализаций стенокардией и ИМ неравномерное в разных регионах, и может быть обусловлено не только внедрением антитабачных законодательных мер, как таковых, но и полнотой их исполнения, а также непосредственными результатами этих мер — снижением распространенности курения среди населения. Результаты исследования, имеющие существенное значение для общественного здравоохранения, могут использоваться для аргументированного совершенствования законодательных практик в отношении защиты населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака, а также программ профилактики ССЗ и респираторных заболеваний.

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

- Reducing Tobacco Consumption". (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 23.12.2013 N 1214 "Об утверждении Положения о проведении мониторинга и оценки эффективности реализации мероприятий, направленных на предотвращение воздействия окружающего табачного дыма и сокращение потребления табака". <https://base.garant.ru/77704513/>.
8. Decree of the Government of the Russian Federation of 23.09.2010 N 1563-р On the Concept of implementation of the state policy of countering tobacco consumption for 2010-2015 (together with the "Concept of implementation of the state policy of countering tobacco consumption for 2010-2015", "Action Plan for the implementation of the concept of implementation of the state policy of countering tobacco consumption for 2010-2015"). b.m.: Specialized legal site ConsultantPlus. (In Russ.) Распоряжение Правительства РФ от 23.09.2010 N 1563-р О Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010-2015 годы (вместе с "Концепцией осуществления государственной политики противодействия потреблению табака, на 2010-2015 годы", "Планом мероприятий по реализации концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010-2015 годы"). Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105331/.
9. Abadie A, Diamond A, Hainmueller J. Synthetic Control Methods for Comparative Case Studies: Estimating the Effect of California's Tobacco Control Program. *Journal of the American Statistical Association*, 2010;105(490):493-505. doi:10.1198/jasa.2009.ap08746.
10. Gambaryan MG, Drapkina OM. The Integral Scale to measure Implementation of Federal Tobacco Control Law in Russian regions. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(6):50-9. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Интегральная шкала оценки реализации Федерального антитабачного закона в российских регионах. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6):50-9. doi:10.17116/profmed20202306150.
11. Joossens L, Raw M. The Tobacco Control Scale: a new scale to measure country activity. *Tob Control*. 2006;15(3):247-53. doi:10.1136/tc.2005.015347.
12. Federal State Statistics Service. Results of selective observation of behavioral factors affecting the health of the population in 2013 and 2018. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения в 2013 и 2018 гг. https://rosstat.gov.ru/itog_inspect.
13. Gambaryan MG, Drapkina OM. Effectiveness of the implementation of anti-smoking legislative measures regarding the prevalence of smoking in 10 subjects of the Russian Federation from 2013 to 2018. *Preventive medicine*. 2021;24(2):44-51. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Драпкина О. М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018 г. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):44-51. doi:10.17116/profmed20212402144.
14. Decree of the Government of the Russian Federation of 18.11.2019 N 2732-р "On approval of the Concept of implementation of the state policy of countering the consumption of tobacco and other nicotine-containing products in the Russian Federation for the period up to 2035 and beyond, the future". Specialized legal website ConsultantPlus. (In Russ.) Распоряжение Правительства РФ от 18.11.2019 N 2732-р "Об утверждении Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в Российской Федерации на период до 2035 года и дальнейшую перспективу". Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_338370/.
15. Christensen TM, Møller L, Jørgensen T, Pisinger C. The impact of the Danish smoking ban on hospital admissions for acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):65-73. doi:10.1177/2047487312460213.
16. Federal Law No. 303-FZ of July 31, 2020 "On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Protecting the Health of Citizens from the Consequences of Consumption of Nicotine-containing Products" (In Russ.) Федеральный закон от 31 июля 2020 г. № 303-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358791/.
17. Séguret F, Ferreira C, Cambou JP, et al. Changes in hospitalization rates for acute coronary syndrome after a two-phase comprehensive smoking ban. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1575-82. doi:10.1177/2047487313500569.
18. Cox B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of stepwise introduction of smoke-free legislation on population rates of acute myocardial infarction deaths in Flanders, Belgium. *Heart*. 2014;100(18):1430-5. doi:10.1136/heartjnl-2014-305613.
19. Barone-Adesi F, Gasparri A, Vizzini L, et al. Effects of Italian Smoking Regulation on Rates of Hospital Admission for Acute Coronary Events: A Country-Wide Study. *PLOS ONE*. 2011;6(3):e17419.
20. Been JV, Millett C, Lee JT, et al. Smoke-free legislation and childhood hospitalisations for respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2015;46(3):697-706. doi:10.1183/09031936.00014615.
21. Been JV, Szatkowski L, van Staa TP, et al. Smoke-free legislation and the incidence of paediatric respiratory infections and wheezing/asthma: interrupted time series analyses in the four UK nations. *Sci Rep*. 2015;5:15246. doi:10.1038/srep15246.
22. Been JV, Mackay DF, Millett C, et al. Smoke-free legislation and paediatric hospitalisations for acute respiratory tract infections: national quasi-experimental study with unexpected findings and important, methodological implications. *Tob Control*. 2018;27(e2):e160-e166. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-053801.
23. Naiman A, Glazier RH, Moineddin R. Association of anti-smoking legislation with rates of hospital admission for cardiovascular and respiratory conditions. *CMAJ*. 2010;182(8):761-7. doi:10.1503/cmaj.091130.
24. Humair J-P, Garin N, Gerste E, et al. Acute Respiratory and Cardiovascular Admissions after a Public Smoking Ban in Geneva, Switzerland. *PLoS*. 2014;9(3):e90417. doi:10.1371/journal.pone.0090417.
25. Ho V, Ross JS, Steiner CA, et al. A Nationwide Assessment of the Association of Smoking Bans and Cigarette Taxes With Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia. *Med Care Res Rev*. 2017;74(6):687-704. doi:10.1177/1077558716668646.
26. Gambaryan MG, Kontsevaya AV, Agishina TA, Drapkina OM. Evaluation of the effectiveness of legislative measures to combat tobacco in relation to reducing the hospital incidence of angina pectoris and myocardial infarction in the Russian Federation and its 10 subjects. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(6):2911. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Концевая А. В.,

- Агишина Т.А., Драпкина О.М. Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2911. doi:10.15829/1728-8800-2021-2911.
27. Gilpin E, Stillman F, Hartman A, et al. Index for US state tobacco control initial outcomes. *Am J Epidemiol*. 2000;152:727-38.
28. Chriqui JF, Frosh M, Brownson RC, et al. Application of a rating system to state clean indoor air laws (USA). *Tob Control*. 2002;11:26-34.
29. Feliu A, Filippidis FT, Joossens L, et al. Impact of tobacco control policies on smoking prevalence and quit ratios in 27 European Union countries from 2006 to 2014. *Tob Control*. 2019;28:101-9.
30. Gambaryan MG, Kalinina AM, Popovich MV, et al. The whole truth of Electronic cigarettes: the Russian reality. Part II. Use of Electronic cigarettes in Russia: associations with demographic factors, advertisement and promotion, tobacco smoking and quit smoking attempts. Results from adult population representative survey EPOCHA-RF. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(6), Issue 2:14-27. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В. и др. Вся правда об электронных сигаретах: Российская реальность. Часть II. Потребление электронных сигарет в России: связь с демографическими факторами, рекламой и продвижением, курением табака и попытками бросить курить. Результаты репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ. Профилактическая медицина. 2019;22(6), вып. 2:14-27. doi:10.17116/profmed20192206214.
31. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1249-55.
32. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359:482-91.
33. Kontsevaya AV, Agishina TA, Gambaryan MG, et al. The impact of anti-smoking policy measures on the level of hospital morbidity of acute myocardial infarction and unstable angina in three regions of the Russian Federation. *Human ecology*. 2020;(5):37-44. (In Russ.) Концевая А.В., Агишина Т.А., Гамбарян М.Г. и др. Влияние мер антитабачной политики на уровень госпитальной заболеваемости острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в трех регионах Российской Федерации. Экология человека. 2020;(5):37-44.
34. Federal State Statistics Service Regions of Russia. Socio-economic indicators. 2020. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики Регионы России. Социально-экономические показатели. 2020.
35. Federal State Statistics Service. Results of a sample observation on the health status of the population in 2019. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики. Итоги выборочного наблюдения о состоянии здоровья населения в 2019г. https://rosstat.gov.ru/itog_inspect.
36. Herman PM, Walsh ME. Hospital Admissions for Acute Myocardial Infarction, Angina, Stroke, and Asthma After Implementation of Arizona's Comprehensive Statewide Smoking Ban. *American Journal of Public Health*. 2011;101(3):491-6. doi:10.2105/AJPH.2009.179572.
37. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ*. 2004;328:977-80.
38. Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C, et al. Reduction in the Incidence of Acute Myocardial Infarction Associated With a Citywide Smoking Ordinance. *Circulation*. 2006;114:1490-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.615245.
39. Barnett R, Pearce J, Moon G, et al. Assessing the effects of the introduction of the New Zealand Smokefree Environment Act 2003 on Acute Myocardial Infarction hospital admissions in Christchurch, New Zealand. *Australian and, New Zealand. Aust N Z J Public Health*. 2009;33(6):515-20. doi:10.1111/j.1753-6405.2009.00446.x.
40. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *International Journal of Epidemiology*. 2017;46(1):348-55. doi:10.1093/ije/dyw098.
41. Kontsevaya AV, Agishina TA, Gambaryan MG, et al. Analysis of interrupted time series as a way to assess the effectiveness of population prevention measures: methodology and example of assessing the impact of anti-smoking legislation on hospitalizations with acute coronary syndrome. *Preventive medicine*. 2019;22(6):40-7. (In Russ.) Концевая А.В., Агишина Т.А., Гамбарян М.Г. и др. Анализ прерванных временных рядов как способ оценки эффективности мер популяционной профилактики: методология и пример оценки влияния антитабачного законодательства на госпитализации, с острым коронарным синдромом. Профилактическая медицина. 2019;22(6):40-7. doi:10.17116/profmed20192206140.
42. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1387n dated December 24, 2012 "On approval of the standard of emergency medical care for acute coronary syndrome without ST segment elevation". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1387н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST", URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142710/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/ (дата обращения: 14.11.2021).
43. Seo DC, Torabi MR. Reduced admissions for acute myocardial infarction associated with a public smoking ban: matched controlled study. *J Drug Educ*. 2007;37:217-26.
44. Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, et al. Effects of new smoking regulations in Italy. *Ann Oncol*. 2006;17:346-7.
45. Gorini G, Chellini E, Galeone D. What happened in Italy? A brief summary of studies conducted in Italy to evaluate the impact of the smoking ban. *Ann Oncol*. 2007;18:1620-2.
46. Salomaa V, Koukkunen H, Ketonen M, et al. A new definition for myocardial infarction: what difference does it make? *Eur Heart J*. 2005;26:1719-25.
47. Brocco S, Fedeli U, Schievano E, et al. Effect of the new diagnostic criteria for ST-elevation and non-ST-elevation acute myocardial infarction on 4-year hospitalization: an analysis of hospital discharge records in the Veneto Region. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:45-50.
48. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health*. 2010;100:684-92.

АФОБАЗОЛ® помогает устранять тревогу, ухудшающую течение и прогноз ССЗ¹



АФОБАЗОЛ® в комплексной терапии пациентов с ССЗ¹ и ТР²:

- ✓ Оптимизация гипотензивной терапии у пациентов с АГ³: снижение частоты гипертонических кризов/подъемов АД⁴
- ✓ Снижение частоты эпизодов фибрилляций предсердий до 33%⁵
- ✓ Снижение частоты госпитализаций пациентов с АГ по сердечно-сосудистым показаниям до 66%⁶
- ✓ Сокращение числа повторных обращений пациентов с АГ за стационарной помощью в течение 1,5 лет после проведенного лечения до 2-х раз⁶
- ✓ Сокращение длительности госпитализации до 20%⁷

¹ ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ² ТР — тревожные расстройства. ³ АГ — артериальная гипертензия. ⁴ По сравнению с базовой терапией. Медведев В.З. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2015; 01: 22-30. ⁵ По сравнению с базовой терапией. Татарский Б. А., Бисерова И. Н. «Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий». РМЖ. 2007. №15 (9). 760-6. ⁶ По сравнению с базовой терапией. Чумакова Е.А., Тагонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. РМЖ. 2014. №2 (106). ⁷ По сравнению с базовой терапией + феназепам/корвалол/валокардин. Мельник М.Г. с соавт. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у гериатрических больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014; 4: 46-51.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ