

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 (2021) 2,399
SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 9, 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.
(Свидетельство 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 (2021) 2,399
импакт-фактор (2021) 1,876

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

Ответственные переводчики
Максимова О. А.
Родионова Ю. В.

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 9'2022

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (2021) 2,399
Impact-factor (2021) 1,876**

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

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

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

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Prensa 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

Translators
Maximova O. A.
Rodionova Yu. V.

Design, desktop publishing
Zvezdkina 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 9'2022

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. Badietva (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.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Хроническая сердечная недостаточность

Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Романцов Е. И., Нечепуренко А. А.

Эхокардиографические характеристики больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса разного происхождения

Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Яфарова А. А., Корецкий С. Н., Покровская М. С., Макаров В. В., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А., Серебрянская З. З.

Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса

Атеросклероз

Константинова Е. В., Сагателян А. А., Богданова А. А., Першина Е. С., Шеменикова В. С., Свет А. В., Оганесян А. А., Гиляров М. Ю.

Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и КТ-ангиографии

Клиника и фармакотерапия

Осипова О. А., Ильницкий А. Н., Гостева Е. В., Горелик С. Г., Васильева Л. В., Ключников Н. И., Головина Н. И., Татаринцева Ю. В., Лыков Ю. А.

Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт

Эпидемиология и профилактика

Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муromтцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филочкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2)

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

Предварительные результаты реализации программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад

Contents

Address to the readers

Original articles

Chronic heart failure

Ilov N. N., Stompel D. R., Boytsov S. A., Romantsov E. I., Nechepurenko A. A.

Echocardiographic characteristics of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of various origin

Kaburova A. N., Drapkina O. M., Yudin S. M., Yafarova A. A., Koretsky S. N., Pokrovskaya M. S., Makarov V. V., Kraevoy S. A., Shoibonov B. B., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z.

The relationship between gut microbiota, chronic systemic inflammation, and endotoxemia in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Atherosclerosis

Konstantinova E. V., Sagatelyan A. A., Bogdanova A. A., Pershina E. S., Shemenkova V. S., Svet A. V., Oganesyanyan A. A., Gilyarov M. Yu.

Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography angiography

Clinic and pharmacotherapy

Osipova O. A., Ilnitsky A. N., Gosteva E. V., Gorelik S. G., Vasilyeva L. V., Klyushnikov N. I., Golovina N. I., Tatarintseva Yu. V., Lykov Yu. A.

Advantages of telmisartan pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke

Epidemiology and prevention

Eystifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenskova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M.

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)

Zhidkova E. A., Gutor E. M., Pankova V. B., Vilck M. F., Popova I. A., Gurevich K. G., Drapkina O. M.

Preliminary results of the implementation of the program to reduce morbidity and prevent mortality from diseases of the circulatory system in workers of locomotive crews

Регистры и исследования

Жаркова Е. Д., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В.,
Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. от имени
рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ"
Качество медикаментозной терапии у больных
со стабильной ишемической болезнью сердца
по данным наблюдательного исследования
в рамках амбулаторного регистра

Обзоры литературы

Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И.,
Драпкина О. М.
Смартфон в медицине — от справочника
к диагностической системе. Обзор современного
состояния вопроса

Афонина О. С., Кузьмина И. М., Загребельный А. В.,
Коков Л. С., Марцевич С. Ю.
Истинная аневризма левого желудочка при остром
инфаркте миокарда: ближайшие и отдаленные
исходы, прогностические факторы и лечение

Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М.
Причины одышки у больных со стабильной
ишемической болезнью сердца

Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О.,
Баранов И. И.
Артериальная гипертензия как следствие
дисфункции эндотелиального гликокаликса:
современный взгляд на проблему
сердечно-сосудистых заболеваний

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Джиоева О. Н.
УЗИ-ассистированные осмотры —
компетенция, сформировавшаяся в процессе
междисциплинарных взаимодействий
в клинической практике

Информация

Studies and registers

58 Zharkova E. D., Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V.,
Kutishenko N. P., Drapkina O. M. on behalf
of the working group of the register "PROFILE"
The quality of received drug therapy in patients with
stable coronary heart disease according to the ALIGN
(TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients
According to Clinical GuideliNes) study

Literature reviews

66 Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Korolev A. I.,
Drapkina O. M.
Smartphone in medicine — from a reference book
to a diagnostic system. Overview of the current state
of the issue

75 Afonina O. S., Kuzmina I. M., Zagrebelny A. V.,
Kokov L. S., Martsevich S. Yu.
True left ventricular aneurysm in acute myocardial
infarction: immediate and long-term outcomes,
prognostic factors, and treatment

85 Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M.
Causes of shortness of breath in patients with stable
coronary heart disease

91 Ziganshina M. M., Ziganshin A. R., Khalturina E. O.,
Baranov I. I.
Arterial hypertension as a consequence of endothelial
glycocalyx dysfunction: a modern view of the problem
of cardiovascular diseases

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

104 Dzhioeva O. N.
Ultrasound-assisted examinations are a competence
formed in the process of interdisciplinary interactions
in clinical practice

Information

108



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





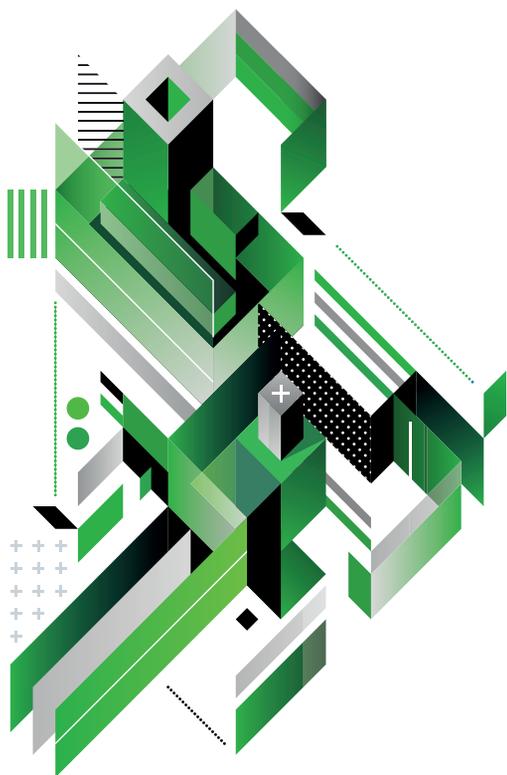
29
ОКТАБРЯ
2022

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.



16
НОЯБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 16.09.2022 г.

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

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации.
- Регистры в пульмонологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями органов дыхания;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания;
- Особенности профилактики заболеваний органов дыхания в условиях риска распространения COVID-19 и особенности ведения пациентов с заболеваниями органов дыхания после перенесенной COVID-инфекции;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний органов дыхания и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями органов дыхания и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний дыхательной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в пульмонологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в пульмонологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях дыхательной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями органов дыхания;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в пульмонологии.
- 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 девятом номере журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" коллектив исследователей продолжает публиковать данные исследования ЭССЕ-РФ-2. Изучена распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди населения трудоспособного возраста в ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска. Показана важная роль индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index) при скрининге на наличие НАЖБП. Определение связей НАЖБП с различными факторами позволит разработать профилактические мероприятия, которые могут замедлить развитие заболевания до и после появления клинических симптомов.

Рабочая группа регистра "ПРОФИЛЬ" оценила качество медикаментозной терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Приведение лекарственной терапии в соответствие с клиническими рекомендациями позволяет повысить ее эффективность, а регулярный контакт пациента с лечащим врачом способствует повышению общей приверженности лечению.

Предварительные результаты реализации корпоративной программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад представлены *Жидковой Е. А. и соавт.*

Кабурова А. Н. и соавт. изучали связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Впервые выявлена статистически значимая ассоциация между относительной представленностью некоторых родов кишечной микробиоты и уровнем ряда биомаркеров системного воспаления и эндотоксемии у исследуемых пациентов.

В кратком обзоре *Федорович А. А. и соавт.*, посвященном применению смартфона в медицине, авторы приходят к выводу, что в последние 5-10 лет технические возможности смартфонов заметно расширились. Использование стандартных смартфонов в диагностических целях является перспективным направлением в области здоровьесбережения, позволяя проводить диспансерное наблюдение в режиме удаленного мониторинга.

Афонина О. С. и соавт. в своем обзоре изучают ближайшие и отдаленные исходы, прогностические



факторы и лечение истинной аневризмы левого желудочка при остром инфаркте миокарда. Они определили необходимость создания регистра острых трансмуральных инфарктов миокарда для выявления пациентов с данной патологией.

Сведения о причинах одышки у больных стабильной ИБС суммированы *Ярмедовой С. Ф. и соавт.* Представленные результаты характеризуют причины одышки у больных с несомненной ИБС, у больных с подозрением на ИБС и у больных с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний в контексте артериальной гипертензии, являющейся следствием дисфункции эндотелиального гликокаликса (ЭГК), представлен *Зиганшиной М. М. и соавт.* Впервые вводится понятие о дисфункции ЭГК как системном процессе, инициирующем патологические изменения эндотелия. Фармакологические препараты для профилактики и лечения артериальной гипертензии и ее осложнений должны оцениваться с позиции их влияния на ЭГК, что позволит глубже понять механизм их действия.

Интересный материал "УЗИ-ассистированные осмотры — компетенция, сформировавшаяся в процессе междисциплинарных взаимодействий в клинической практике", представила руководитель секции РОПНИЗ *Джисоева О. Н.*

Приятного чтения,

Главный редактор,

д.м.н., профессор, академик РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Эхокардиографические характеристики больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса разного происхождения

Илов Н. Н.^{1,2}, Стомпель Д. Р.^{1,2}, Бойцов С. А.³, Романцов Е. И.², Нечепуренко А. А.²

¹ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; ²ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России. Астрахань; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Имеющиеся в литературе данные указывают на наличие различий в неблагоприятных исходах больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического и неишемического генеза. Знания о структурно-функциональном состоянии миокарда, особенно левого желудочка (ЛЖ), при разных этиопатогенетических формах ХСН не являются достаточными для проведения точной стратификации риска нежелательных событий.

Цель. Проведение сравнительного анализа эхокардиографических характеристик больных с ХСН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ в зависимости от происхождения ХСН.

Материал и методы. В исследование были включены 498 больных с ХСН III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New-York Heart Association) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, принимающих оптимальную медикаментозную терапию. Были сформированы 2 группы больных с ХСН ишемического происхождения ($n=254$) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) ($n=244$). Проводились двухмерная эхокардиография в В- и М-режиме, доплеровская эхокардиография с цветным доплеровским картированием кровотока, тканевая доплерография.

Результаты. Исследованные больные с ХСН ишемического происхождения и ДКМП имели одинаковый паттерн ремоделирования ЛЖ (преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии), но достоверно отличались по основным параметрам архитектоники ЛЖ: конечному систолическому и диастолическому размерам, объемам ЛЖ, массе миокарда ЛЖ и значениям этих показателей, индексированных по площади поверхности тела. Больные ДКМП имели большую величину медиально-латерального размера и объема

левого предсердия, у них чаще регистрировалась патологическая митральная и трикуспидальная регургитация.

Заключение. Обнаружено, что размеры и объемы левых отделов сердца больных ДКМП превышают аналогичные параметры у пациентов с ХСН ишемического генеза. Возможная связь полученных результатов с будущими неблагоприятными исходами ХСН требует продолжения исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность ишемического происхождения, дилатационная кардиомиопатия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/06-2022

Рецензия получена 10/07-2022

Принята к публикации 03/08-2022



Для цитирования: Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Романцов Е. И., Нечепуренко А. А. Эхокардиографические характеристики больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса разного происхождения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3314. doi:10.15829/1728-8800-2022-3314. EDN SHHUGC

Echocardiographic characteristics of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of various origin

Ilov N. N.^{1,2}, Stompel D. R.^{1,2}, Boytsov S. A.³, Romantsov E. I.², Nечepurenko A. A.²

¹Astrakhan State Medical University. Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery. Astrakhan; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The data indicate differences in the adverse outcomes of chronic heart failure (CHF) in both ischemic (ICMP) and non-ischemic origins. The knowledge of the structural and functional myocardial state, especially of the left ventricle (LV), is insufficient for accurate risk stratification of unfavorable events in different etiopathogenetic forms of CHF.

Aim. To make a comparative analysis of echocardiographic characteristics of CHF patients with reduced LV ejection fraction (EF) $\leq 35\%$ depending on the origin of CHF.

Material and methods. 498 patients of CHF 3-4 functional class of NYHA (New-York Heart Association) with EF $\leq 35\%$ taking optimal drug

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Тел.: +7 (909) 375-52-42

[Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Стомпель Д. Р. — ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Романцов Е. И. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8153-6637, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883].

therapy were included in the study. Based on the etiology of CHF, two groups of patients with CHF of ischemic genesis (n=254) and dilated cardiomyopathy (DCMP, n=244) were formed. Two-dimensional echocardiography techniques in B- and M-mode, color Doppler, and tissue Doppler imaging were carried out.

Results. Patients with ICMP and DCMP had the same pattern of LV remodeling (mainly on the type of eccentric hypertrophy), but they reliably differed in the basic parameters of LV architectonics: end-systolic and end-diastolic dimensions, LV volume, LV myocardial mass and values of these indicators, indexed by body surface area. DCMP patients had a higher value of medial-lateral dimension and volume of left atrial, pathological mitral and tricuspid regurgitation was registered more often.

Conclusion. It was found that left heart dimensions and volumes of DCMP patients exceed similar parameters in patients with ICMP. The possible association of the results with future adverse outcomes of CHF demands further research.

Keywords: chronic heart failure, echocardiography, left ventricle, chronic heart failure of ischemic genesis, dilated cardiomyopathy.

Relationships and Activities: none.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Stoppel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Romantsov E. I. ORCID: 0000-0002-8153-6637, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author:
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 08/06-2022

Revision Received: 10/07-2022

Accepted: 03/08-2022

For citation: Ilov N. N., Stoppel D. R., Boytsov S. A., Romantsov E. I., Nechepurenko A. A. Echocardiographic characteristics of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of various origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3314. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3314. EDN SHHUGC

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИВР — время изоволюметрического расслабления, ИВС — время изоволюметрического сокращения, ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИКДР — индексированный конечно-диастолический размер, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, ИКСР — индексированный конечно-систолический размер, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТСЛЖ — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПпз — переднезадний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРпат — патологическая регургитация на митральном клапане, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СрТСЛЖ — средняя толщина стенки ЛЖ, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТРпат — патологическая регургитация на трикуспидальном клапане, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ВЛП — объем левого предсердия.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Имеющиеся знания о структурно-функциональном состоянии миокарда при разных этиопатогенетических формах хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно при низкой фракции выброса левого желудочка, не являются достаточными для проведения точной стратификации риска нежелательных событий.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследованные больные с ХСН ишемического и неишемического генеза имели одинаковый паттерн ремоделирования левого желудочка (преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии).
- Обнаружено, что размеры и объемы левых отделов сердца больных дилатационной кардиомиопатией превышают аналогичные параметры у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Available knowledge on the structural and functional state of myocardium in different etiopathogenic forms of chronic heart failure (CHF), especially at low left ventricle ejection fraction, is insufficient for an accurate risk stratification of adverse events.

What might this study add?

- Patients with CHF of ischemic and non-ischemic etiology had the same pattern of remodeling of the left ventricle (predominantly eccentric hypertrophy).
- It has been found that left heart dimensions and volumes of patients with dilated cardiomyopathy exceed similar parameters in patients with CHF of ischemic genesis.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума и ассоциируется с плохим прогнозом для труда и жизни больных [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН (Эпидемиологическое Обследование больных с ХСН в реальной практике) распространенность ХСН в Российской Федерации увеличивалась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения. Основными причинами формирования ХСН остаются ишемиче-

ская болезнь сердца, артериальная гипертония, фибрилляция предсердий (ФП) [2]. Среди других распространенных причин развития ХСН следует отметить дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).

Поиск этиологии дисфункции сердца обязателен для диагностики ХСН, поскольку идентификация патологии, приведшей к формированию этого синдрома, может определять последующее лечение [3]. Несмотря на общее неблагоприятное течение и небольшую медиану выживаемости, имеющиеся

данные указывают на разную манифестацию ХСН в зависимости от этиологии синдрома [4]. При ХСН ишемического генеза чаще регистрируются случаи повторного обращения за стационарной помощью по причине декомпенсации сердечной недостаточности, характерны более высокий риск внезапной сердечной смерти и общая летальность [5].

В разных этиологических группах, по-видимому, имеются различия и в морфологическом субстрате, предопределяющем манифестацию ХСН и прогноз неблагоприятных событий. Основой для формирования ХСН ишемического происхождения, как правило, служит предшествующий инфаркт миокарда, формирующий локальные рубцовые поля, локализация которых ассоциирована с сосудистым бассейном, ответственным за развитие недостаточности коронарного кровотока. В отличие от кардиомиопатии ишемической природы, при ХСН неишемического генеза миокард желудочков имеет множественные неравномерно расположенные участки фиброза и дезорганизации миофибрилл с различной степенью гипертрофии и атрофии кардиомиоцитов [6].

В последние годы, благодаря усовершенствованию ультразвуковых технологий, появилась возможность для осуществления комплексной оценки морфологии и функциональных возможностей сердца. Между тем, стоит признать, что имеющиеся знания о структурно-функциональном состоянии миокарда левого желудочка (ЛЖ) при разных этиопатогенетических формах ХСН, особенно при низкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ, не являются достаточными для проведения точной стратификации риска неблагоприятных событий [7]. Эта информация может оказаться ключевой не только для обеспечения адекватной оценки рисков, но и для разработки пациент-ориентированной терапии.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа эхокардиографических (ЭхоКГ) характеристик больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ в зависимости от происхождения ХСН.

Материал и методы

Отбор больных. Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Астраханский ГМУ" Минздрава России.

Набор больных проводился в период с 2013 по 2021 гг. В исследование включались больные с ХСН III-IV функционального класса по NYHA (New-York Heart Association) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение, как минимум, 3-х последних мес., которым планировалось проведение имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

В исследование не включали пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией пра-

вого желудочка, клапанной болезнью сердца и верифицированными наследственными каналопатиями. Критерием невключения также являлось наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/невключения в исследование были включены 498 больных. Ишемический генез ХСН устанавливали по клинико-анамнестическим данным и результатам коронароангиографии. В случае наличия стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий пациента относили в группу ХСН ишемического генеза. В остальных случаях после исключения других заболеваний, которые могут приводить к ХСН, выставляли диагноз "ДКМП", этих больных относили в группу ДКМП.

Анализ ЭхоКГ. Всем пациентам двумя экспертами в условиях нормосистолии проводилась трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Philips EPIQ 5 и Philips iE33 с использованием двухмерной ЭхоКГ в В- и М-режиме, доплеровская ЭхоКГ с цветным доплеровским картированием кровотока. Части больных ($n=133$) дополнительно проводилась тканевая доплерография. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с электрокардиограммой. При обследовании пациентов проводилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени.

Для дальнейшего анализа определялись размеры левого предсердия (ЛП): передне-задний (ЛПз), медиально-латеральный (ЛПшир) и верхне-нижний (ЛПдл), объем ЛП (ВЛП); правого предсердия: медиально-латеральный (ППшир) и верхне-нижний (ППдл); толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ); конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ; конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ; индексированные показатели линейных и объемных измерений ЛЖ: иКСР, иКДР, иКСО, иКДО; ФВ ЛЖ; время изоволюметрического сокращения (ИВС) и расслабления (ИВР).

Среднюю толщину стенок ЛЖ (СрТСЛЖ) рассчитывали по формуле: $\text{СрТСЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / 2$. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) рассчитывали по формуле: $\text{иОТСЛЖ} = (2 \times \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле: $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6$ и индексировали к площади поверхности тела (иММЛЖ). Значения иММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ. При увеличении иММЛЖ выше этих значений и иОТСЛЖ $> 0,42$ диагностировали концентрическую гипертрофию, в случае увеличения иММЛЖ при иОТСЛЖ $\leq 0,42$ определялась эксцентрическая гипертрофия, в случае нормальных значений иММЛЖ и иОТСЛЖ $> 0,42$ верифицировалось наличие концентрического ремоделирования ЛЖ [8].

На основании данных о систолическом градиенте давления на трикуспидальном клапане и давлении в правом предсердии проводили расчет уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Оценивали функцию митрального, трикуспидального и аортального клапанов. Патологическим считали наличие регургитации любой степени

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Клинический показатель | Все больные (n=498) | Больные с ХСН ишемического генеза (n=254) | Больные ДКМП (n=244) | p |
|---|------------------------|---|-------------------------|--------|
| Возраст (лет), M (SD) | 56 (51; 61) | 59 (54; 65) | 54 (49-59) | 0,001 |
| Мужской пол, n (%) | 290 (58) | 146 (57) | 144 (59) | 0,28 |
| ПИКС, n (%) | 194 (39) | 194 (76) | 0 | 0,0001 |
| АГ, n (%) | 202 (41) | 118 (46) | 84 (34) | 0,0001 |
| Сахарный диабет, n (%) | 64 (13) | 36 (14) | 28 (11) | 0,19 |
| Ожирение, n (%) | 142 (29) | 70 (28) | 72 (30) | 0,43 |
| Мозговой инсульт, n (%) | 24 (5) | 8 (3) | 16 (7) | 0,28 |
| ХБП, n (%) | 190 (38) | 98 (39) | 92 (38) | 0,1 |
| Анемия, n (%) | 26 (5) | 8 (3) | 18 (7) | 0,18 |
| ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%) | 96 (19) | 52 (20) | 44 (18) | 0,17 |
| ФП (постоянная форма), n (%) | 18 (4) | 10 (4) | 8 (3) | 0,39 |
| Получаемая медикаментозная терапия | | | | |
| β-адреноблокаторы, n (%) | 498 (100) | 254 (100) | 244 (100) | 0,99 |
| иАПФ/АРА II, n (%) | 339 (68) | 175 (69) | 163 (67) | 0,90 |
| АРНИ, n (%) | 159 (32) | 79 (31) | 81 (33) | 0,82 |
| Антагонисты минералокортикоидов, n (%) | 448 (90) | 224 (88) | 224 (92) | 0,21 |
| Петлевые диуретики, n (%) | 493 (99) | 252 (99) | 244 (100) | 0,89 |
| Соталол, n (%) | 75 (15) | 30 (12) | 49 (20) | 0,19 |
| Амиодарон, n (%) | 164 (33) | 93 (37) | 71 (29) | 0,11 |
| Хирургическая реваскуляризация в анамнезе, n (%) | 241 (48) | 241 (95) | 0 | 0,0001 |

Примечание: p — значимость различий между больными с ХСН ишемического генеза и больными ДКМП, АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

на аортальном клапане, второй и более высокой степени на митральном (МРпат) и трикуспидальном клапанах (ТРпат).

Статистический анализ. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывали с помощью средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывали значения медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Группы сравнения, составленные после распределения больных в зависимости от этиологии ХСН, различались по возрасту и частоте артериальной ги-

пертензии. Остальные клинико-демографические показатели оказались сопоставимыми (таблица 1).

У пациентов обеих групп были выявлено значительное увеличение линейных и объемных размеров ЛЖ и ФВ ЛЖ (таблица 2). Полученные ЭхоКГ параметры указывали на патологическое ремоделирование ЛЖ, преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии (n=463, 93%).

Изучаемые группы различались по ЭхоКГ показателям, характеризующим ремоделирование предсердий: ЛПшир (p=0,003), VЛП (p=0,03), МРпат (p=0,001), ТРпат (p=0,019).

Сравнительный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых различий в величине КСР, КСО, КДР, КДО и значениях этих показателей, индексированных по площади поверхности тела. Больные ДКМП имели более высокое СДЛА (p=0,02) и большую ММЛЖ (p=0,007). Такая же тенденция была характерна и для иММЛЖ (рисунок 1).

Систолические скорости движения медиальной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в группе ДКМП превосходили аналогичные параметры у больных с ХСН ишемического генеза (p=0,095 и p=0,026, соответственно).

Достоверных различий в других параметрах тканевой доплерографии выявлено не было (таблица 3).

Таблица 2

Изучаемые ЭхоКГ показатели включенных пациентов, Ме (Q1; Q3)

| ЭхоКГ показатели | Все пациенты (n=498) | Больные с ХСН ишемического генеза (n=254) | Больные ДКМП (n=244) | p |
|---------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|--------|
| КДО, мл | 227 (195; 288) | 210 (190; 270) | 240 (205; 302) | 0,001 |
| иКДО, мл/м ² | 117 (96; 137) | 106 (89; 131) | 124 (102; 147) | 0,0001 |
| КСО, мл | 162 (134; 203) | 150 (127; 190) | 168 (140; 212) | 0,001 |
| иКСО, мл/м ² | 82 (67; 102) | 77 (61; 93) | 85 (70; 106) | 0,001 |
| КДР, см | 6,7 (6,2; 7,3) | 6,5 (6,0; 7,1) | 6,8 (6,4; 7,4) | 0,003 |
| иКДР, см/м ² | 3,4 (3,0; 3,7) | 3,2 (2,9; 3,6) | 3,5 (3,1; 3,9) | 0,005 |
| КСР, мм | 5,8 (5,2; 6,3) | 5,5 (5,0; 6,0) | 5,9 (5,6; 6,5) | 0,0001 |
| иКСР, см/м ² | 2,9 (2,5; 3,3) | 2,7 (2,4; 3,0) | 3,1 (2,7; 3,4) | 0,0001 |
| ТМЖП, см | 1,0 (0,8; 1,1) | 1,0 (0,9; 1,1) | 1,0 (0,8; 1,1) | 0,92 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,0 (1,0; 1,2) | 1,1 (1,0; 1,1) | 1,0 (1,0; 1,2) | 0,19 |
| СрТСЛЖ, см | 1,0 (0,9; 1,2) | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,0 (0,9; 1,2) | 0,84 |
| иОТСЛЖ, см | 0,31 (0,26; 0,36) | 0,31 (0,27; 0,35) | 0,30 (0,25; 0,36) | 0,65 |
| ФВ Simpson, % | 29 (25; 33) | 30 (25; 34) | 29 (25; 33) | 0,40 |
| ММЛЖ, г | 306 (257; 369) | 298 (248; 349) | 330 (275; 377) | 0,007 |
| иММЛЖ, г/м ² | 156 (131; 188) | 144 (119; 177) | 167 (141; 197) | 0,001 |
| Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%) | 35 (7) | 18 (7) | 17 (7) | 0,18 |
| Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%) | 463 (93) | 236 (93) | 227 (93) | 0,14 |
| ЛПдл, см | 6,0 (5,5; 6,6) | 6,0 (5,5; 6,8) | 6,1 (5,4; 6,6) | 0,75 |
| ЛПшир, см | 4,7 (4,3; 5,1) | 4,6 (4,3; 4,9) | 4,8 (4,4; 5,4) | 0,003 |
| ЛПпз, см | 4,6 (4,2; 5,0) | 4,6 (4,2; 5,0) | 4,7 (4,3; 5,2) | 0,52 |
| ВЛП, мл | 95 (79; 120) | 90 (79; 110) | 103 (79; 128) | 0,03 |
| ППдл, см | 5,4 (4,7; 6,0) | 5,4 (4,7; 5,9) | 5,4 (4,6; 6,0) | 0,99 |
| ППшир, см | 4,0 (3,6; 4,5) | 4,0 (3,5; 4,5) | 4,1 (3,7; 4,5) | 0,53 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 42 (33; 54) | 40 (32; 50) | 45 (35; 58) | 0,02 |
| АРпат, n (%) | 8 (2) | 4 (2) | 4 (2) | 0,89 |
| МРпат, n (%) | 212 (43) | 70 (28) | 142 (58) | 0,001 |
| ТРпат, n (%) | 116 (23) | 40 (16) | 76 (31) | 0,019 |

Примечание: p — значимость различий между больными с ХСН ишемического генеза и больными ДКМП, АРпат — патологическая регургитация на аортальном клапане, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем, иКДР — индексированный конечно-диастолический размер, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иКСР — индексированный конечно-систолический размер, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОТСЛЖ — индекс относительной толщины стенки левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПпз — переднезадний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, МРпат — патологическая регургитация на митральном клапане, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СрТСЛЖ — средняя толщина стенки ЛЖ, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТРпат — патологическая регургитация на трикуспидальном клапане, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ВЛП — объем левого предсердия.

Обсуждение

Проведена сравнительная оценка ЭхоКГ характеристик ЛЖ у больных с выраженной сердечной недостаточностью в зависимости от происхождения ХСН. Сравнимые группы были сопоставимы по величине ФВ ЛЖ, рассчитываемой математически как отношение разницы между КДО и КСО к КДО ЛЖ. Не было выявлено статистически значимых различий в значениях ИВР и величинах ранних диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана, что может указывать на возможный сопоставимый уровень систолической и диастолической дисфункции в исследуемых группах.

Результаты работы свидетельствуют, что исследованные больные с ХСН ишемического генеза и ДКМП имели одинаковый паттерн ремоделирования ЛЖ (преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии), ассоциированный с увеличением левых отделов сердца и формированием систолической дисфункции [9]. Было установлено, что больные ДКМП с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ имели более выраженные морфологические изменения ЛЖ, проявляющиеся большими значениями линейных и объемных показателей. Похожие результаты представлены группой авторов из Тайваня, исследовавших 1576 больных с ХСН. Были верифицированы большие значения

Таблица 3

Показатели тканевой доплерографии в исследуемых группах, Ме (Q1; Q3)

| Показатель | Все пациенты (n=133) | Больные с ХСН ишемического генеза (n=70) | Больные ДКМП (n=63) | p |
|---|-------------------------|--|------------------------|-------|
| SD, мс | 44 (26; 76) | 45 (26; 77) | 45 (23; 75) | 0,8 |
| Латеральная часть митрального фиброзного кольца | | | | |
| Слат, см/с | 6,8 (5,7; 8,1) | 5,1 (6,3; 7,8) | 6,0 (7,3; 9,1) | 0,026 |
| Елат, см/с | 7,8 (6,1; 11) | 6,2 (8,6; 11,0) | 6,4 (8,9; 11,3) | 0,88 |
| Медиальная часть митрального фиброзного кольца | | | | |
| Смед, см/с | 5,5 (4,6; 6,0) | 4,2 (5,1; 5,8) | 4,9 (5,8; 6,9) | 0,095 |
| Емед, см/с | 4,7 (3,8; 6,1) | 3,8 (4,6; 6,6) | 4,0 (5,2; 6,5) | 0,42 |
| Е/Ем, усл. ед. | 11,6 (8,6; 17,4) | 8,5 (11,6; 17,5) | 8,0 (10,4; 13,7) | 0,27 |
| ИВР, мс | 111 (87; 137) | 87,0 (110; 130) | 87 (116; 140) | 0,14 |
| ИВС, мс | 113 (95; 135) | 96 (117; 155) | 79 (110; 135) | 0,2 |

Примечание: p — значимость различий между больными с ХСН ишемического генеза и больными ДКМП; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, SD — время до пиковой скорости смещения миокарда, Елат — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Слат — скорость движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в систолу, Емед — скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Смед — скорость движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в систолу, Е/Ем — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к средней скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана.

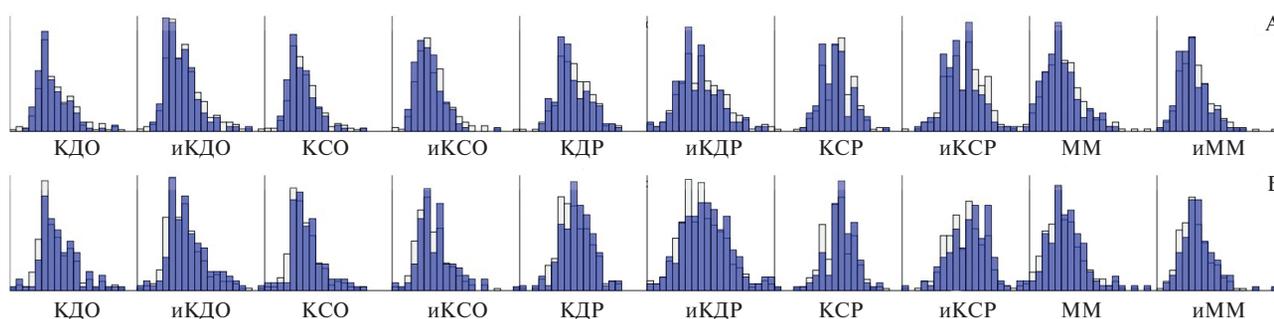


Рис. 1 Показатели архитектуры ЛЖ у больных с ХСН ишемического генеза (А) и ДКМП (Б).

Примечание: ММ — масса миокарда, иММ — индекс массы миокарда.

иКДО и иКСО у больных с ХСН неишемического генеза, продемонстрировавших, между тем, лучший прирост ФВ ЛЖ в ответ на терапию сакубитрилом/валсартаном. Однако этому не было уделено внимания в разделах обсуждения и выводов [10]. Можно предположить, что объяснение таких различий лежит в сфере патофизиологических механизмов ремоделирования ЛЖ при разной этиологии ХСН [11]. Было обнаружено, что сердце при ДКМП и ХСН ишемического генеза имеет различия в компонентах своего внеклеточного матрикса [12]; доказано отсутствие идентичности в механизмах окислительного стресса и антиоксидантной защиты [13].

Значительная перегрузка объемом и давлением может быть причиной увеличения размеров предсердий у исследуемых больных, особенно выраженного, по нашим данным, при ДКМП (ЛПшир и VЛП). Известно, что основная задача ЛП заключается в обеспечении наполнения ЛЖ. Достигается это благодаря чередованию функциональной роли ЛП, выступающего в ходе сердечного цикла в качестве эластичного резервуара (elastic reservoir), пассивного трубопровода (passive conduit) и активного насоса (booster pump) [14].

Морфофункциональная перестройка приводит к функциональной недостаточности ЛП, перегрузке малого круга кровообращения и развитию легочной гипертензии, что соответствует полученным результатам. Согласно общепринятым представлениям, такое ремоделирование предсердий должно манифестировать более высокой частотой возникновения и персистенции ФП. Между тем различий в этих клинических данных между изучаемыми группами выявлено не было (таблица 1).

В ходе проведенного исследования были получены мало ожидаемые результаты, указывающие на более выраженную структурную перестройку левых отделов сердца у больных ДКМП. Считается, что увеличение размеров ЛЖ ассоциируется с худшим прогнозом [15] и меньшей вероятностью восстановления утраченных функций сердца [16]. Крупный метаанализ, проведенный в 2019г (14939 больных с ФП и 50720 пациентов без ФП), продемонстрировал сильные связи между диаметром и объемом ЛП и неблагоприятными событиями: декомпенсацией ХСН и смертью [17]. Безусловной целью любого проводимого клинического исследования является получение

и интерпретация результатов, имеющих значение для практической деятельности. Можно предположить, что описанные данные могут оказаться полезными в понимании отличий в механизмах развития, прогрессирования и в частоте возникновения нежелательных исходов ХСН при ишемической и неишемической этиологии синдрома.

Ограничения исследования. Результаты исследования должны рассматриваться с учетом ограничений методики ЭхоКГ и одноцентрового характера исследования.

Заключение

Сравнительный анализ ЭхоКГ характеристик больных с ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ показал, что иссле-

дуемые пациенты имели одинаковый паттерн ремоделирования ЛЖ (преимущественно по типу эксцентрической гипертрофии), ассоциированный с увеличением левых отделов сердца и формированием систолической дисфункции.

Было установлено, что линейные и объемные характеристики левых отделов сердца больных ДКМП превышают аналогичные параметры у пациентов с ХСН ишемического генеза. Возможная связь полученных результатов с будущими неблагоприятными исходами ХСН требует продолжения исследования.

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

Литература/References

- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologija*. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, et al. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020;7:265-74. doi:10.1002/ehf2.12568.
- Beiart T, Straesser S, Malotki R, et al. Increased mortality and ICD therapies in ischemic versus non-ischemic dilated cardiomyopathy patients with cardiac resynchronization having survived until first device replacement. *Arch Med Sci*. 2019;15:845. doi:10.5114/aoms.2018.75139.
- Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Electrocardiographic and imaging methods in risk stratification of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2):28-36. (In Russ.) Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Электрокардиографические и визуализирующие методы исследования в стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2):28-36. doi:10.35336/VA-2021-2-28-36.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stompel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Seko Y, Kato T, Haruna T, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep*. 2018;8:6366. doi:10.1038/s41598-018-24875-1.
- Lee Y-H, Chiou W-R, Hsu C-Y, et al. Different left ventricular remodelling patterns and clinical outcomes between non-ischaemic and ischaemic aetiologies in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan treatment. *Eur Hear J — Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:118-29. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa125.
- Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. *Heart Failure*. 2019;125(1):117-46. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.311148.
- Zhao Y, Godier-Furnemont A, Bax NAM, et al. Changes in extracellular matrix in failing human non-ischemic and ischemic hearts with mechanical unloading. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;166:137-51. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.02.003.
- Romuk E, Wojciechowska C, Jacheć W, et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:1-13. doi:10.1155/2019/7156038.
- Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left atrial function: modern assessment methods and clinical significance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):675-83. (In Russ.) Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А., Матюшин Г. В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):675-83. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683.
- Ogawa S, Nagatomo Y, Takei M, et al. Impact of Left Ventricular Chamber Size on Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int Heart J*. 2021:62-72. doi:10.1536/ihj.21-486.
- Shah MA, Soofi MA, Jafary Z, et al. Echocardiographic parameters associated with recovery in heart failure with reduced ejection fraction. *Echocardiography*. 2020;37:1574-82. doi:10.1111/echo.14859.
- Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105:1884-91. doi:10.1136/heartjnl-2019-315174.

Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса

Кабурова А. Н.¹, Драпкина О. М.¹, Юдин С. М.², Яфарова А. А.¹, Корецкий С. Н.¹,
Покровская М. С.¹, Макаров В. В.², Краевой С. А.², Шойбонов Б. Б.¹, Ефимова И. А.¹,
Серебрянская З. З.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва; ²ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" ФМБА, Москва, Россия

Цель. Изучить связь представителей родов кишечной микробиоты (КМ) с биомаркерами хронического системного воспаления и эндотоксемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

Материал и методы. Состав КМ среди 42 пациентов (57,1% мужчин) с ХСНсФВ был оценен методом секвенирования 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК). Медиана (Ме) возраста составила 67,0 лет, интерквартильный размах ([Q25; Q75]): [64,0; 71,5] лет. Проведен корреляционный и регрессионный анализ связи относительной представленности кишечных бактерий с концентрацией биомаркеров хронического системного воспаления высокочувствительного С-реактивного белка (вЧРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1β и 6, растворимого супрессора опухоленности (sST2), и уровнем биомаркера эндотоксемии — липополисахарида (ЛПС).

Результаты. По данным многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, представленность *Haemophilus* прямо связана с концентрацией ИЛ-1β (отношение шансов (ОШ) 32,37, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,07-1237,69, p=0,025), *Coriobacteriaceae* (неклассифицированный) — с ИЛ-6 (ОШ 6,27, 95% ДИ: 1,42-36,74, p=0,024), *Porphyromonadaceae* (неклассифицированный) — с sST2 (ОШ 5,96 (1,33-34,39), p=0,028), а относительное обилие родов *Pseudomonas* (ОШ 7,09, (1,45-42,39), p=0,020), *Parasutterella* (ОШ 4,55, (1,07-22,76), p=0,047) и *Clostridiaceae* (неклассифицированный) (ОШ 4,85, (1,06-24,7), p=0,045) было статистически значимо прямо ассоциировано с уровнем ЛПС, отражающего степень эндотоксемии.

Заключение. Относительная представленность ряда родов КМ, таких как *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Parasutterella*, а также неклассифицированных родов семейств *Clostridiaceae*, *Coriobacteriaceae*,

Porphyromonadaceae у пациентов с ХСНсФВ статистически значимо ассоциирована с повышением уровня биомаркеров хронического системного воспаления и эндотоксемии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хроническое системное воспаление, кишечная микробиота, эндотоксемия.

Отношения и деятельность. Работа была проведена в рамках договора между ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" Федерального медико-биологического агентства.

Поступила 08/06-2022

Рецензия получена 20/06-2022

Принята к публикации 12/09-2022



Для цитирования: Кабурова А. Н., Драпкина О. М., Юдин С. М., Яфарова А. А., Корецкий С. Н., Покровская М. С., Макаров В. В., Краевой С. А., Шойбонов Б. Б., Ефимова И. А., Серебрянская З. З. Связь микробиоты кишечника с системным воспалением и эндотоксемией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3315. doi:10.15829/1728-8800-2022-3315. EDN SOFRXO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anastasiakaburova@mail.ru

Тел.: +7 (903) 150-13-12

[Кабурова А. Н.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7717-1455, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Юдин С. М. — д.м.н., профессор, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-7942-8004, Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Макаров В. В. — к.б.н., начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0001-9495-0266, Краевой С. А. — д.м.н., первый заместитель генерального директора, ORCID: 0000-0003-1775-9235, Шойбонов Б. Б. — к.х.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7061-6706, Ефимова И. А. — лаборант исследователь лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Серебрянская З. З. — лаборант исследователь лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-8691-1395].

The relationship between gut microbiota, chronic systemic inflammation, and endotoxemia in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Kaburova A. N.¹, Drapkina O. M.¹, Yudin S. M.², Yafarova A. A.¹, Koretsky S. N.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Makarov V. V.², Kraevoy S. A.², Shoibonov B. B.¹, Efimova I. A.¹, Serebryanskaya Z. Z.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the FMBA. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the abundance of the genera in the gut microbiota (GM) and levels of serum biomarkers of chronic systemic inflammation and endotoxemia in patients with HFpEF.

Material and methods. The composition of GM among 42 patients with HFpEF (men, 57,1%) was assessed by 16S rRNA sequencing. The median age was 67,0 years, interquartile range [64,0; 71,5] years. Correlation and multivariate regression analysis (with adjustments for sex and age) of relationships between the relative abundance of intestinal bacteria and the concentrations of serum biomarkers including high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukins (IL) 1 β and 6, the soluble suppressor of tumorigenicity (sST2), and the level of lipopolysaccharide (LPS) was carried out.

Results. According to multivariate regression analysis, the relative abundance of *Haemophilus* was directly related to the concentration of IL-1 β (odds ratio (OR) 32,37, 95% confidence interval (CI) 2,07-1237,69, $p=0,025$), *Coriobacteriaceae* (unclassified) — with IL-6 (OR 6,27, (1,42-36,74), $p=0,024$), *Porphyromonadaceae* (unclassified) — with sST2 (OR 5,96, (1,33-34,39), $p=0,028$), and the relative abundance of the genera *Pseudomonas* (OR 7,09, (1,45-42,39), $p=0,020$), *Parasutterella* (OR 4,55, (1,07-22,76), $p=0,047$) and *Clostridiaceae* (unclassified) (OR 4,85, (1,06-24,7), $p=0,045$) was directly associated with LPS levels.

Conclusion. In patients with HFpEF, the relative abundance of some GM genera (e.g., *Haemophilus*, *Coriobacteriaceae* (unclassified), *Porphyromonadaceae* (unclassified), *Pseudomonas*, *Parasutterella*, *Clostridiaceae* (unclassified)) is statistically significantly associated with the concentration of biomarkers of chronic systemic inflammation and endotoxemia.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, chronic systemic inflammation, gut microbiota, endotoxemia.

Relationships and Activities. The work was carried out within the framework of an agreement between the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical and Biological Agency.

Kaburova A. N.* ORCID: 0000-0001-7717-1455, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Yudin S. M. ORCID: 0000-0002-7942-8004, Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Makarov V. V. ORCID: 0000-0001-9495-0266, Kraevoy S. A. ORCID: 0000-0003-1775-9235, Shoibonov B. B. ORCID: 0000-0001-7061-6706, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Serebryanskaya Z. Z. ORCID: 0000-0002-8691-1395.

*Corresponding author: anastasiakaburova@mail.ru

Received: 08/06-2022

Revision Received: 20/06-2022

Accepted: 12/09-2022

For citation: Kaburova A. N., Drapkina O. M., Yudin S. M., Yafarova A. A., Koretsky S. N., Pokrovskaya M. S., Makarov V. V., Kraevoy S. A., Shoibonov B. B., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z. The relationship between gut microbiota, chronic systemic inflammation, and endotoxemia in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3315. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3315. EDN SOFRXO

ДИ — доверительный интервал, vCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, КМ — кишечная микробиота, КЦЖК — короткоцепочечная жирная кислота, ЛЖ — левый желудочек, ЛПС — липополисахарид, Ме — медиана, ОШ — отношение шансов, рРНК — рибосомальная рибонуклеиновая кислота, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый супрессор опухоленности 2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Хроническое системное вялотекущее воспаление играет важную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Кишечная микробиота рассматривается в качестве одного из факторов, вносящих вклад в поддержание хронического системного вялотекущего воспаления при ХСНсФВ.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые выявлена статистически значимая ассоциация между относительной представленностью некоторых родов кишечной микробиоты и уровнем ряда биомаркеров системного воспаления и эндотоксемии у пациентов с ХСНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Chronic systemic low-grade inflammatory state plays a crucial role in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The gut microbiota (GM) is considered as one of the factors with a significant impact on the chronic systemic low-grade inflammation in HFpEF.

What might the study results add?

- For the first time, a significant association between the relative abundance of some GM genera and the levels of several biomarkers of systemic inflammation and endotoxemia among patients with HFpEF was found.

Введение

По данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (ЭПОХА — ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской части России), распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в европейской части России составляет 7,0% [1]. Другие отечественные исследования позволили заключить об увеличении числа пациентов с ХСН в РФ с 1998 по 2014гг [2].

Данные одномоментного госпитального исследования ЭПОХА-О-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)) продемонстрировали, что ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) была диагностирована у 56,8% пациентов с симптомами сердечной недостаточности [3]. Современная парадигма развития ХСНсФВ основана на том, что ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия вызывают системное вялотекущее воспаление, провоцирующее воспаление эндотелия коронарных микрососудов, что снижает биодоступность оксида азота, содержание циклического гуанозинмонофосфата и активность протеинкиназы G кардиомиоцитов. Низкая активность последней способствует развитию гипертрофии миокарда и увеличивает ригидность кардиомиоцитов. Эти процессы и прогрессирующий интерстициальный фиброз способствуют росту ригидности миокарда и развитию ХСНсФВ. Таким образом, системное вялотекущее воспаление является одним из важнейших пусковых механизмов развития ХСНсФВ [4]. Эти данные подтверщаются прямой связью между медиаторами воспаления и дисфункцией ЛЖ, а также их ролью в прогнозировании долгосрочных неблагоприятных исходов у данной группы больных [5, 6]. Описание пациентов с ХСНсФВ в программе BIOSTAT-CHF (The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) продемонстрировало, что воспаление и реорганизация экстрацеллюлярного матрикса более характерна для лиц с ХСНсФВ в сравнении с группой с низкой ФВ ЛЖ [7].

Принимая во внимание многоликий патогенез ХСНсФВ и отсутствие лечения с доказанным влиянием на прогноз, перспективным представляется раскрытие новых механизмов ее развития. Последнее десятилетие характеризовалось впечатляющими научными данными о роли кишечной микробиоты (КМ) в развитии ХСН, в частности с низкой ФВ ЛЖ. В исследованиях Арутюнова Г. П. и др. (2005-2007гг) были продемонстрированы изменения качественных и количественных показателей микрофлоры толстого кишечника в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН [8-10]. Одно из ключевых значений в новейшей теории развития ХСН имеет липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий, который отражает состояние эндотоксемии, способствует экс-

прессии ряда воспалительных молекул [11] и нарушению барьерной функции кишечника [12]. На фоне застоя жидкости, характерного для СН, происходит утолщение стенок кишечника, состав КМ меняется в неблагоприятную сторону. Впоследствии развивается гипоксия ворсинок с повреждением энтероцитов и нарушением барьерной функции, транслокацией бактерий и ростом концентрации ЛПС в крови и индукцией синтеза широкого спектра воспалительных молекул через взаимодействие ЛПС с Toll-подобными рецепторами 4 типа [13].

Состав КМ и его связь с патогенетическими механизмами в изолированной группе пациентов с ХСНсФВ к настоящему времени остаются малоизученными. В связи с этим целью настоящей работы стало изучение связи представителей КМ с биомаркерами хронического системного воспаления и эндотоксемии в группе пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

В исследование были включены 42 пациента в возрасте 18-79 лет с диагностированной ХСНсФВ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России от 07.06.2018. В основе подтверждения ХСНсФВ было наличие у больных характерных жалоб и клинических симптомов, значение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, отношение трансмитрального Е пика (максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения) к тканевому миокардиальному доплеровскому e' (максимальной скорости движения септальной части фиброзного кольца в раннюю диастолу) ≥ 13 в ходе тканевой доплерографии, а также уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл. При наличии следующих критериев пациенты не включались в исследование: возраст <18 лет и ≥ 80 лет, индекс массы тела ≥ 35 кг/м², сахарный диабет, курение или отказ от курения ≤ 10 лет назад, хроническая обструктивная болезнь легких средней, тяжелой и крайне тяжелой степени, бронхиальная астма тяжелой и среднетяжелой степени по данным анамнеза, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ, кардиомиопатии, радиационное или лекарственное поражение сердца, констриктивный перикардит, признаки нарушения локальной сократимости миокарда при эхокардиографии (ЭхоКГ), постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), системные заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания без стойкой ремиссии, перенесенные острые инфекционные заболевания или обострение хронических в течение 2-х нед. до забора биоматериала, беременность и период лактации, воспалительные заболевания кишечника, прием антимикробных или пробиотических препаратов в течение последних 3-х мес. Всем пациентам проводилась электрокардиография в 12 отведениях (для оценки сердечного ритма и признаков перенесенного инфаркта миокарда), трансторакальная ЭхоКГ с доплерографией (для исключения рубцового поражения миокарда, оценки структуры, гемодинамических параметров сердца и диастолической дисфункции). Оценка функции диастолы ЛЖ основывалась на измерении показателей пика Е и e' .

Основные характеристики пациентов с ХСНсФВ (n=42)

| Показатель | ХСНсФВ |
|---|----------------------|
| Возраст, лет, Ме [Q25; Q75] | 67,0 [64,0; 71,5] |
| Мужской пол, n (%) | 24 (57,1%) |
| Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q25; Q75] | 30,2 [26,7; 33,3] |
| Наследственная предрасположенность к ССЗ, n (%) | 39 (92,9%) |
| ФК по классификации NYHA, n (%) | |
| I | 29 (69,0%) |
| II | 13 (31,0%) |
| ШОКС пациента с ХСН, баллы, Ме [Q25; Q75] | 3,0 [2,0; 3,0] |
| Тест с 6-минутной ходьбой, м, Ме [Q25; Q75] | 434,5 [417,0; 441,0] |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 42 (100,0%) |
| ФП в анамнезе, n (%) | 20 (47,6%) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 0 |
| Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%) | 0 |
| Радиочастотная или криобаллонная абляция ФП, n (%) | 9 (21,4%) |
| Систолическое артериальное давление, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75] | 145,0 [130,0; 150,0] |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75] | 90,0 [80,0; 90,0] |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25; Q75] | 75,2 [68,1; 87,6] |
| ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75] | 63,0 [59,0; 65,8] |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75] | 116,0 [105,0; 128,0] |
| Индекс объема левого предсердия, мл/м ² , Ме [Q25; Q75] | 37,5 [34,0; 45,0] |
| E, см/с, Ме [Q25; Q75] | 78,0 [66,2; 84,8] |
| e' септальный, см/с, Ме [Q25; Q75] | 6,0 [5,0; 6,0] |
| E/e', Ме [Q25; Q75] | 13,0 [13,0; 14,0] |
| NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75] | 178,0 [136,0; 295,0] |

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), ШОКС — шкала оценки клинического состояния, E — максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения, e' септальный — максимальная скорость движения септальной части фиброзного кольца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Кроме того, была выполнена оценка теста с 6-минутной ходьбой по стандартной методике [14] и тяжести состояния пациента с ХСН согласно ШОКС (Шкале оценки клинического состояния) [15].

Забор крови для определения концентрации NT-proBNP, биомаркеров хронического системного воспаления: высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1β и 6, растворимого супрессора туморогенности и биомаркера эндотоксемии ЛПС осуществлялся из кубитальной вены утром натощак. Концентрация NT-proBNP и вчСРБ оценивалась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением фотометра Multiscan FC (ThermoFisher Scientific, США) и реактивов Вектор-Бест (Россия). Уровень биомаркеров хронического системного вялотекущего воспаления измеряли методом ИФА на анализаторе "Multiskan-MS" Thermo Labsystems (Финляндия) и реактивов Cloud-Clone Corp. и Critical Diagnostics (США). Концентрация ЛПС определялась хромогенным методом с помощью наборов NucltBiotech (Голландия) (LAL-тест).

Сбор образцов кала осуществлялся в стерильные одноразовые контейнеры. За 24 ч до сбора кала испытуемым следовало отказаться от алкоголя, интенсивных физических нагрузок и изменений в питании. За 2 нед. до сбора кала пациентам необходимо было прекратить использование слабительных и ректальных свечей. После дефекации контейнер с калом герметично упаковывался и в течение

не более 2-х ч транспортировался до лаборатории в холодильной камере при температуре до +8° С. Далее осуществлялась пробоподготовка, выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты и подготовка библиотек секвенирования. С целью пробоподготовки применяли метод селективного захвата регионов V3-V4 гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) бактерий. Амплификация фрагментов варибельных регионов V3-V4 гена 16S рРНК осуществлялась с использованием универсальных праймеров. Анализ V3-V4 региона 16S рРНК КМ проводился на секвенаторе Illumina MiSeq методом парно-концевого чтения с суммарным покрытием не <10000 пар ридов на образец. Для фильтрации ридов и таксономической классификации микроорганизмов использовали программный комплекс QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology). В результате классификации обозначилось число ридов, пришедших на операционные таксономические единицы. Метод секвенирования является неколичественным, позволяет проанализировать структуру КМ, а именно наиболее широко представленные ее компоненты, что может быть использовано для анализа ассоциаций с изучаемыми параметрами. Результаты секвенирования 16S рРНК КМ представляются в виде таблицы, в которой указываются таксоны различного уровня (тип, класс, порядок, семейство и т.п.) и относительная представленность (в %) таксонов в образце.

Корреляционные связи между относительной представленностью родов КМ и уровнем биомаркеров системного воспаления и эндотоксемии

| Биомаркер | Род | Размер эффекта | p |
|--------------|---|----------------|--------|
| вчСРБ | <i>Christensenellaceae</i> (неклассифицированный) | -0,33 | 0,031 |
| | <i>Paraprevotella</i> | 0,32 | 0,036 |
| | <i>Ruminococcaceae</i> (неклассифицированный) | -0,31 | 0,049 |
| ИЛ-1 β | <i>Succinivibrio</i> | 0,52 | <0,001 |
| | <i>Holdemania</i> | 0,38 | 0,013 |
| | <i>Senegalemassilia</i> | 0,37 | 0,016 |
| | <i>Haemophilus</i> | 0,37 | 0,017 |
| | <i>Faecalibacterium</i> | -0,36 | 0,018 |
| ИЛ-6 | <i>Alistipes</i> | -0,33 | 0,034 |
| sST2 | <i>Barnesiella</i> | -0,35 | 0,022 |
| | <i>Howardella</i> | 0,35 | 0,024 |
| | <i>Akkermansia</i> | -0,32 | 0,040 |
| | <i>Collinsella</i> | -0,31 | 0,045 |
| ЛПС | <i>Rothia</i> | 0,38 | 0,012 |
| | <i>Actinomyces</i> | 0,38 | 0,012 |
| | <i>Clostridiaceae</i> (неклассифицированный) | 0,37 | 0,014 |
| | <i>Eubacterium</i> | 0,34 | 0,026 |
| | <i>Faecalibacterium</i> | 0,32 | 0,038 |
| | <i>Pseudomonas</i> | 0,32 | 0,038 |
| | <i>Peptococcus</i> | 0,31 | 0,043 |
| | <i>Granulicatella</i> | 0,31 | 0,044 |

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, ЛПС — липополисахарид, sST2 — растворимый супрессор туморогенности 2.

Статистическая обработка проведена с помощью среды анализа данных R 3.5.1. Для количественных показателей с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], для качественных признаков приведены абсолютное количество и их доля (%). Для оценки ассоциации показателей микробиоты и биомаркеров использована корреляция Спирмена. Учёт ковариат при оценке ассоциации показателей микробиоты и биомаркеров сделан при помощи модели логистической регрессии. Показатели КМ и биомаркеры были дискретизированы относительно выборочной медианы. Дискретизированные показатели КМ использованы как фиктивные переменные, дискретизированные биомаркеры — как целевые переменные. В качестве ковариат включены пол и возраст. Для переменных в моделях линейных и логистических регрессий приведены, соответственно, оценки β -коэффициентов и отношений шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Уровень значимости принят <0,05.

Результаты

Основные характеристики пациентов с ХСНсФВ представлены в таблице 1. У всех 42 (100%) больных была одышка при физической нагрузке, 15 (35,7%) человек имели пастозность или отеки нижних конечностей, а перебои в работе сердца наблюдались у 16 (38,1%) пациентов. Среди наиболее часто принимаемых препаратов были: β -адреноблокаторы — 38 (90,5%) пациентов, диуретики — 35 (83,3%), стати-

ны — 23 (54,7%), антагонисты рецепторов ангиотензина II — 18 (42,8%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 22 (52,4%) и антикоагулянты — 17 (40,5%).

Секвенирование 16S рРНК позволило установить наиболее широко представленные в выборке пациентов типы бактерий, которыми оказались: *Firmicutes* (Me [Q25; Q75]: 49,1 [31,9; 61,9]%), *Bacteroidetes* (48,1 [33,5; 62,6]%) и *Proteobacteria* (1,5 [0,5; 2,5]%). Содержание в крови биомаркеров хронического системного вялотекущего воспаления у больных ХСНсФВ составило 2,1 [1,3; 4,2] МЕ/л для вчСРБ, 45,5 [29,1; 62,5] нг/мл для sST2, в то время как значения ИЛ-1 β и ИЛ-6 были на уровне 0,0 [0,0; 0,0] (19,0% пациентов имели уровень ИЛ-1 β >0) и 10,8 [0,0; 25,4] пг/мл, соответственно. Концентрация биомаркера эндотоксемии ЛПС составила 0,0 [0,0; 4,8] мМЕ/мл.

Корреляционный анализ (таблица 2) выявил, что представленность *Christensenellaceae* (неклассифицированный) и *Ruminococcaceae* (неклассифицированный) обратно ассоциирована с уровнем вчСРБ, в то время как прямой характер связи наблюдается для рода *Paraprevotella*. Высокая представленность родов *Succinivibrio*, *Holdemania*, *Senegalemassilia*, *Haemophilus* и низкая представленность бактерий рода *Faecalibacterium* была связана с увеличением концентрации ИЛ-1 β . С уровнем ИЛ-6 оказалась обратно связана

Таблица 3

Данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа связи родов КМ и биомаркеров системного воспаления, эндотоксемии при ХСНсФВ

| Род | Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ) | p | Многофакторный анализ (с поправкой на пол, возраст) ОШ (95% ДИ) | p |
|---|-------------------------------------|-------|---|-------|
| вчСРБ | | | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | 0,26 (0,06-1,06) | 0,063 | 0,25 (0,06-0,88) | 0,036 |
| <i>Clostridium</i> | 0,26 (0,06-1,06) | 0,063 | 0,21 (0,05-0,77) | 0,024 |
| <i>Oscillospira</i> | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,03 (1,14-15,72) | 0,036 |
| <i>Phascolarctobacterium</i> | 0,26 (0,06-1,06) | 0,063 | 0,24 (0,06-0,85) | 0,033 |
| ИЛ-1β | | | | |
| <i>Haemophilus</i> | 8,82 (0,81-131,26) | 0,040 | 32,37 (2,07-1237,69) | 0,025 |
| <i>Bacteroides</i> | 10,07 (0,46-664,15) | 0,088 | 22,14 (1,39-947,83) | 0,045 |
| ИЛ-6 | | | | |
| <i>Coriobacteriaceae</i> (неклассифицированный) | 5,23 (1,04-36,12) | 0,043 | 6,27 (1,42-36,74) | 0,024 |
| <i>Fusicatenibacter</i> | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,16 (1,14-16,98) | 0,036 |
| <i>Oscillospira</i> | 0,26 (0,06-1,06) | 0,063 | 0,25 (0,06-0,88) | 0,036 |
| <i>Victivallis</i> | 4,34 (0,85-30,09) | 0,085 | 5,35 (1,17-32,14) | 0,042 |
| <i>Sutterellaceae</i> (неклассифицированный) | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,12 (1,17-16,04) | 0,032 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (неклассифицированный) | 0,26 (0,06-1,06) | 0,063 | 0,17 (0,03-0,71) | 0,022 |
| <i>Akkermansia</i> | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,34 (1,21-17,6) | 0,030 |
| sST2 | | | | |
| <i>Porphyromonadaceae</i> (неклассифицированный) | 5,23 (1,04-36,12) | 0,043 | 5,96 (1,33-34,39) | 0,028 |
| <i>Dorea</i> | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 6,2 (1,53-32,85) | 0,017 |
| <i>Ruminococcus</i> | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,16 (1,14-16,98) | 0,036 |
| <i>Mogibacteriaceae</i> (неклассифицированный) | 3,86 (0,94-17,57) | 0,063 | 4,82 (1,28-21,49) | 0,026 |
| ЛПС | | | | |
| <i>Bacteroides</i> | 0,23 (0,03-1,17) | 0,085 | 0,21 (0,04-0,89) | 0,046 |
| <i>Clostridium</i> | 4,34 (0,85-30,09) | 0,085 | 6,25 (1,36-38,44) | 0,028 |
| <i>Clostridiaceae</i> (неклассифицированный) | 4,77 (0,89-28,24) | 0,049 | 4,85 (1,06-24,7) | 0,045 |
| <i>Faecalibacterium</i> | 4,34 (0,85-30,09) | 0,085 | 5,54 (1,25-32,47) | 0,035 |
| <i>Papillibacter</i> | 4,41 (0,89-24,31) | 0,067 | 5,78 (1,31-29,95) | 0,025 |
| <i>Parasutterella</i> | 4,48 (0,92-26,01) | 0,041 | 4,55 (1,07-22,76) | 0,047 |
| <i>Pseudomonas</i> | 6,14 (1,08-40,57) | 0,020 | 7,09 (1,45-42,39) | 0,020 |

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ЛПС — липополисахарид, ОШ — отношение шансов, sST2 — растворимый супрессор опухоленности 2.

представленность только рода *Alistipes*. Относительное обилие представителей родов *Barnesiella*, *Akkermansia* и *Collinsella* было обратно и статистически значимо связано с повышением уровня sST2. Наряду с этим высокая представленность рода *Howardella* ассоциировалась со ростом уровня sST2. Следующие роды бактерий имели статистически значимый прямой характер корреляционной связи с концентрацией биомаркера эндотоксемии ЛПС: *Rothia*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Pseudomonas*, *Peptococcus*, а также *Clostridiaceae* (неклассифицированный).

В ходе одно- и многофакторного (с поправкой на пол и возраст) регрессионного анализа был получен

широкий круг статистически значимых ассоциаций (таблица 3). В частности, среди родов, представленность которых оказалась достоверно ассоциирована с биомаркерами по результатам как одно-, так и многофакторного анализа, был род *Haemophilus*, имевший прямую связь с уровнем ИЛ-1 β . Было выявлено, что рост представленности *Coriobacteriaceae* (неклассифицированный) при ХСНсФВ статистически значимо связан с ростом концентрации ИЛ-6 как в ходе однофакторного (ОШ: 5,23, 95% ДИ: (1,04-36,12), p=0,043), так и многофакторного регрессионного анализа (ОШ: 6,27, (1,42-36,74), p=0,024). Была обнаружена прямая ассоциация между представлен-

ностью *Porphyromonadaceae* (неклассифицированный) и уровнем sST2 по данным однофакторного (ОШ: 5,23 (1,04-36,12), $p=0,043$) и многофакторного анализа (ОШ: 5,96, (1,33-34,39), $p=0,028$). По результатам одно- и многофакторного регрессионного анализа было показано, что относительное обилие родов *Pseudomonas*, *Parasutterella* и *Clostridiaceae* (неклассифицированный) было прямо ассоциировано с уровнем ЛПС, отражающим выраженность эндотоксемии.

По результатам многофакторного анализа были выявлены разнонаправленные тренды: снижение относительной представленности рода *Clostridium* у пациентов с ХСНсФВ было ассоциировано с ростом концентрации вЧСРБ (ОШ: 0,21, 95% ДИ: (0,05-0,77), $p=0,024$) и одновременным снижением уровня эндотоксемии ЛПС (ОШ: 6,25, (1,36-38,44), $p=0,028$). Разнонаправленная тенденция была выявлена для рода *Oscillospira*: по данным многофакторного регрессионного анализа, относительное обилие данного рода было прямо связано с концентрацией вЧСРБ (ОШ: 4,03, (1,14-15,72), $p=0,036$) и обратно с уровнем ИЛ-6 (ОШ: 0,25, (0,06-0,88), $p=0,036$). В ходе многофакторного анализа была выявлена обратная связь между представленностью родов *Bifidobacterium*, *Phascolarctobacterium* и концентрацией вЧСРБ. Среди родов, представленность которых оказалась достоверно ассоциирована с показателем эндотоксемии (ЛПС) по результатам многофакторного анализа, был род *Faecalibacterium*, имевший прямую связь с уровнем данного биомаркера (ОШ: 5,54, (1,25-32,47), $p=0,035$). Относительно высокая представленность рода *Bacteroides* была прямо связана с концентрацией ЛПС по результатам многофакторного анализа (ОШ: 0,21, (0,04-0,89), $p=0,046$) и обратно связана с уровнем ИЛ-1 β (ОШ: 22,14, (1,39-947,83), $p=0,045$). Относительно низкое содержание представителей родов *Dorea* и *Ruminococcus* имело прямую ассоциацию со снижением sST2 по результатам многофакторного регрессионного анализа.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в российской когорте оценивалась взаимосвязь между составом КМ с помощью секвенирования 16S РНК и концентрацией ряда биомаркеров хронического системного воспаления и эндотоксемии у пациентов с ХСНсФВ. Получены статистически значимые ассоциации между представленностью родов бактерий и уровнем биомаркеров хронического системного воспаления. Обратный характер корреляционной связи между представленностью родов *Akkermansia*, *Barnesiella*, *Christensenellaceae* (неклассифицированный) и *Ruminococcaceae* (неклассифицированный) и уровнем провоспалительных биомаркеров при ХСНсФВ может быть объяснен наличием у данных родов способности синтезировать короткоцепочечную жирную кислоту (КЦЖК) — ацетат [16], обла-

дающую противовоспалительным эффектом. В работе Xu M, et al. (2019) было показано, что противовоспалительное действие ацетата реализуется через down-регуляцию NOD-подобных рецепторов белка-3 инфламмасом (NLRP-3-инфламмасом), что предотвращает дальнейший запуск воспалительного каскада [17]. Практически у половины пациентов ХСНсФВ была верифицирована ФП, патогенез которой тесно связан с активацией NLRP-3-инфламмасом, запуском воспаления и последующим развитием фиброза в тканях предсердий [18].

В работе Дроновой Т.А. и др. (2008) [19], целью которой было изучение компонентов микробиоценоза толстого кишечника и оценка уровня провоспалительных ИЛ у пациентов с артериальной гипертензией и ХСНсФВ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии в динамике, было отмечено повышенное содержание бактерий рода *Streptococcus* в микрофлоре фекалий. Стоит упомянуть, что количественное и качественное исследование микрофлоры фекалий проводилось с помощью посева кала на селективные питательные среды с дальнейшей идентификацией выделенных культур. Проведенное 2-нед. лечение, включавшее различные комбинации антигипертензивных препаратов, привело к достоверному снижению уровня ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа, но существенно не повлияло на показатели микробного состава кала. Отсутствие изменений может быть объяснено краткосрочным периодом наблюдения, недостаточным для развития выраженного эффекта на кишечную стенку и КМ.

Бактерии рода *Faecalibacterium*, обильно представленные в составе КМ, являются ключевыми продуцентами бутирата, который также оказывает защитный эффект на проницаемость кишечного барьера [20]. Согласно данным корреляционного анализа, у пациентов с ХСНсФВ уменьшение относительной представленности бактерий рода *Faecalibacterium* было связано с повышением концентрации ИЛ-1 β , что также может быть опосредовано снижением продукции бутирата. В то же время, относительная представленность рода *Faecalibacterium*, согласно данным корреляционного анализа, оказалась прямо связана с уровнем ЛПС, отражающим степень эндотоксемии, что является неожиданной находкой, учитывая, что данный род относится к грамположительным бактериям, в структуре которых ЛПС отсутствует. Интересно, что в двух проведенных ранее исследованиях была выявлена корреляция между снижением относительной представленности рода *Faecalibacterium* и повышением уровня вЧСРБ у пациентов с ожирением [21, 22], чего не было обнаружено в настоящей работе.

Особого внимания заслуживают роды, представленность которых была достоверно ассоциирована с биомаркерами хронического системного воспаления в ходе многофакторного (с поправкой на пол и возраст) регрессионного анализа. Так, нами

впервые была обнаружена прямая ассоциация между представленностью *Porphyromonadaceae* (неклассифицированный) и уровнем биомаркера sST2, принадлежащего к семейству рецепторов ИЛ-1 и отражающего "механический" миокардиальный стресс (фиброз, гипертрофию, ремоделирование сердца) [23]. Однако в недавнем исследовании, проведенном на итальянской когорте, было продемонстрировано, что кластер КМ с относительно высоким содержанием родов *Porphyromonadaceae* и *Christensenellaceae* был характерен для пациентов с меньшим содержанием висцеральной жировой ткани и более благоприятным кардиометаболическим профилем, что может быть объяснено способностью данных родов синтезировать КЦЖК [24]. Также в ходе многофакторного анализа была выявлена обратная связь между представленностью родов *Bifidobacterium*, *Phascolarctobacterium* — продуцентов КЦЖК — и концентрацией вчСРБ. Интересно, что в работе Luo D, et al. (2019) было показано, что относительное снижение родов *Bacteroides* и *Phascolarctobacterium* ассоциировано с повышенной сердечно-сосудистой смертностью среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью [25].

Согласно результатам одно- и многофакторного регрессионного анализа, относительное обилие родов *Parasutterella* напрямую ассоциировано с показателем эндотоксемии ЛПС, а для рода *Oscillospira*, одного из продуцентов КЦЖК бутирата, была выявлена разнонаправленная динамика: относительно низкое обилие представителей данного рода было напрямую связано со снижением концентрации вчСРБ и параллельным повышением уровня ИЛ-6. Ранее в контексте ХСН данные роды бактерий рассматривались лишь в доклинических исследованиях [26], где у крыс со спонтанной артериальной гипертензией и ХСН было выявлено повышение относительной представленности родов *Paraprevotella*, *Oscillospira*, *Faecalibacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Parasutterella* и других в составе КМ. Ранее в ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь между относительной представленностью рода *Oscillospira* и уменьшением содержания висцерального жира. По данным Yang J, et al. (2021) [27], род *Oscillospira* проявляет прямые и косвенные положительные эффекты на хроническое воспаление и может служить одним из кандидатов для разработки пробиотиков нового поколения наряду с *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и *Eubacterium hallii*.

Среди родов, представленность которых оказалась достоверно ассоциирована с биомаркерами по результатам как одно-, так и многофакторного анализа, был род *Pseudomonas*, имевший прямую связь с уровнем показателя эндотоксемии ЛПС у пациентов с ХСНсФВ. Ранее в работе Егоровой Е. Н. и др. (2012) [28] было продемонстрировано, что повышение содержания условно-патогенной микрофлоры (гемолитические *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*,

Enterobacter sp., *Proteus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) при прогрессировании ХСН сопровождалось нарастанием в крови уровня ЛПС и маркеров системного воспаления, однако выявление взаимосвязей между представленностью каждого рода и уровнями провоспалительных маркеров и эндотоксинемии не входило в задачи исследования.

Известно, что дисбаланс состава КМ со снижением комменсалов, синтезирующих антимикробные пептиды (бактериоцины), КЦЖК, и конкурирующих с потенциально патогенными микроорганизмами [29, 30], приводит к тому, что *Pseudomonas*, *Escherichia coli* или представители *Staphylococcus* замещают протективные микроорганизмы, реализуют факторы патогенности и становятся триггерами локального и хронического системного воспаления [31-33]. Дополнительно снижение концентрации КЦЖК способствует ЛПС-индуцированной продукции воспалительных медиаторов, миграции макрофагов и массовому высвобождению оксида азота (NO) нейтрофилами, что выражается в дестабилизации кишечного барьера [34]. Колонизация кишечника мышей *Pseudomonas aeruginosa* приводила к активации апоптоза энтероцитов и секреции провоспалительных цитокинов в кишечнике и мезентериальных лимфатических узлах. Кроме того, выявлялись признаки системного цитокинового ответа с увеличением концентрации фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в селезенке, отмечалось подавление локальной и системной продукции противовоспалительного ИЛ-10 [35]. Таким образом, открытие прямой связи этого рода с уровнем ЛПС является важной находкой для установления роли *Pseudomonas* в ассоциированной с КМ эндотоксемией.

Отдельного внимания заслуживает систематический обзор, целью которого было проанализировать взаимосвязь между вялотекущим воспалением и составом КМ у лиц с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Его результаты показали, что представленность родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* и *Prevotella* была обратно связана с уровнями биомаркеров хронического системного воспаления (вчСРБ и ИЛ-6), что, в целом, согласуется с нашими данными [36].

Необходимо упомянуть и результаты исследования GUMPTON (Gut Microbiota in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction), целью которого было изучить особенности состава КМ у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с контрольной группой. Согласно данным, представленность родов *Butyricoccus*, *Sutterella*, *Lachnospira*, *Ruminiclostridium* в группе ХСНсФВ была ниже по сравнению с контрольной группой, а содержание родов *Enterococcus* и *Lactobacillus* — выше. Один из выводов этого исследования заключался в том, что при ХСНсФВ увеличивалась представленность родов, ассоциированных с воспалением, и снижалось содержание таковых, по-

тенциально обладающих противовоспалительными свойствами, однако детального изучения взаимосвязи между биомаркерами хронического системного воспаления и представителями микробиоты кишечника в рамках данной работы не проводилось [37]. Отечественная работа, посвященная изучению системного воспаления при ХСН III-IV ФК [38], определяла представителей КМ косвенным методом на основании данных масс-спектрометрии микробных маркеров. Результаты показали, что у пациентов с ХСН уровень ИЛ-6 был прямо ассоциирован с численностью *Eubacterium* и обратно с *Ruminococcus* и *Streptomyces farmatensis*, а уровень последних отрицательно коррелировал с концентрацией С-реактивного белка.

Заключение

Относительная представленность ряда родов КМ, таких как *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Parasutterella*, а также неклассифицированных родов семейств *Clostridiaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae* у пациентов с ХСНсФВ статистически

значимо ассоциирована с повышением уровня биомаркеров хронического системного воспаления и эндотоксемии. Полученные в настоящей работе результаты дополняют уже имеющиеся на сегодняшний день данные и указывают на необходимость дальнейшего изучения сложных закономерностей взаимоотношений между микробиотой кишечника и механизмами развития ХСНсФВ. Результаты работы расширяют представления о роли КМ в патогенезе хронического системного воспаления в рамках ХСНсФВ и могут быть полезными в дальнейшей разработке новых методов коррекции этого синдрома.

Отношения и деятельность. Работа была проведена в рамках договора между ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья" Федерального медико-биологического агентства.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FY, et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299-305. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2016;17(5):299-305. doi:10.18087/rhfj.2016.5.2239.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines of OSSH-RKO-RNMOT. The diagnosis, prevention and treatment of chronic heart failure and acute decompensated heart failure. Kardiologiya. 2018;58(6):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. Comparative characteristics of patients with CHF depending on the value of the ejection fraction according to the results of the Russian multicenter study EPOCHA-O-CHF: about the problem of CHF with preserved systolic function of the left ventricle. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(4):164-71. (In Russ.) Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная недостаточность. 2006;7(4):164-71.
4. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
5. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. J Intern Med. 2018;283(6):530-43. doi:10.1111/joim.12756.
6. Piek A, Du W, de Boer RA, et al. Novel heart failure biomarkers: Why do we fail to exploit their potential? Crit Rev Clin Lab Sci. 2018;55:246-63. doi:10.1080/10408363.2018.1460576.
7. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwkerkerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1081-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.050.
8. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Savelov NA, et al. Chronic heart failure: structural and microbiological changes in the colon. Therapeutic archive. 2007;79(2):31-7. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Савелов Н. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке. Терапевтический архив. 2007;79 (2):31-7.
9. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Bylova NA, et al. Qualitative and quantitative indicators of the microflora of the large intestine in various functional classes of chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2005;6(5):176-80. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность. 2005;(5):176-80.
10. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Bylova NA, et al. Chronic heart failure: the use of various diuretic therapy regimens to correct morphological and functional changes in the colon. Clinical pharmacology and therapy. 2006;15(5):33-7. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность: применение различных схем диуретической терапии с целью коррекции морфофункциональных изменений толстой кишки. Клиническая фармакология и терапия. 2006;15 (5):33-7.
11. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. Cytokine. 2008;42(2):145-51. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.006.

12. Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock*. 2009;32(4):374-8. doi:10.1097/SHK.0b013e3181a2bcd6.
13. Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI, et al. Novel Concept of a Heart-Gut Axis in the Pathophysiology of Heart Failure. *Korean Circ J*. 2017;47(5):663-9. doi:10.4070/kcj.2017.0028.
14. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919-23.
15. Belenkov YuN, Mareev VYu. The principles of rational therapy of heart failure. M.: Media Medika., 2000. p. 266. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. с. 266.
16. Rey FE, Faith JJ, Bain J, et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem*. 2010;285:22082-90. doi:10.1074/jbc.m110.117713.
17. Xu M, Jiang, Z, Wang, C, et al. Acetate attenuates inflammasome activation through GPR43-mediated Ca²⁺-dependent NLRP3 ubiquitination. *Exp Mol Med*. 2019;51:1-13. doi:10.1038/s12276-019-0276-5.
18. Yao C, Veleva T, Scott L Jr, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2227-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202.
19. Dronova TA, Kalutsky PV, Polyakov DV. Changes in intestinal microflora and levels of pro-inflammatory cytokines in chronic heart failure in the setting of arterial hypertension. *Russian Journal of Heart Failure*. 2008;9(6):276-81. (In Russ.) Дронова Т. А., Калущкий П. В., Полчков Д. В. Изменения микрофлоры кишечника и уровня провоспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2008;9(6):276-81.
20. Zou Y, Lin X, Xue W, et al. Characterization and description of *Faecalibacterium butyricigenans* sp. nov. and *F. longum* sp. nov., isolated from human faeces. *Sci Rep* 2021;11:11340. doi:10.1038/s41598-021-90786-3.
21. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*. 2013;7(2):269-80. doi:10.1038/ismej.2012.104.
22. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57. doi:10.2337/db10-0253.
23. Kamardinov DKH, Songurov RN, Ioshina VI, et al. Soluble ST2 as a biomarker, risk stratification tool and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologija*. 2020;60(2):111-21. (In Russ.) Камардинов Д. Х., Сонгуров Р. Н., Иошина В. И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(2):111-21. doi:10.18087/cardio.2020.2.n816.
24. Tavella T, Rampelli S, Guidarelli G, et al. Elevated gut microbiome abundance of Christensenellaceae, Porphyromonadaceae and Rikenellaceae is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier metabolic profile in Italian elderly. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-19. doi:10.1080/19490976.2021.1880221.
25. Luo D, Zhao W, Lin Z, et al. The Effects of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis on the Gut Microbiota of End-Stage Renal Disease Patients, and the Relationship Between Gut Microbiota and Patient Prognoses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:579386. doi:10.3389/fcimb.2021.579386.
26. Gutiérrez-Calabrés E, Ortega-Hernández A, Modrego J, et al. Gut Microbiota Profile Identifies Transition From Compensated Cardiac Hypertrophy to Heart Failure in Hypertensive Rats. *Hypertension*. 2020;76(5):1545-54. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15123.
27. Yang J, Li Y, Wen Z, et al. Oscillospira — a candidate for the next-generation probiotics. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1987783. doi:10.1080/19490976.2021.1987783.
28. Egorova EN, Mazur VV, Kalinkin MN, et al. Role of endotoxin and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(3):25-7. (In Russ.) Егорова Е. Н., Мазур В. В., Калинин М. Н. и др. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(3):25-7.
29. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015;517(7533):205-8. doi:10.1038/nature13828.
30. Rea MC, Sit CS, Clayton E, et al. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(20):9352-7. doi:10.1073/pnas.0913554107.
31. Ayres JS, Trinidad NJ, Vance RE. Lethal inflammasome activation by a multidrug-resistant pathobiont upon antibiotic disruption of the microbiota. *Nat Med*. 2012;18(5):799-806. doi:10.1038/nm.2729.
32. Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, et al. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci*. 2011;56(8):2361-5. doi:10.1007/s10620-011-1649-3.
33. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*. 2013;62(11):1591-601. doi:10.1136/gutjnl-2012-303184.
34. Hickey C, Schaible B, Nguyen S, et al. Increased Virulence of Bloodstream Over Peripheral Isolates of *P. aeruginosa* Identified Through Post-transcriptional Regulation of Virulence Factors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:357. doi:10.3389/fcimb.2018.00357.
35. von Klitzing E, Ekmekciü I, Bereswill S, et al. Intestinal and Systemic Immune Responses upon Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Colonization of Mice Harboring a Human Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2017;8:2590. doi:10.3389/fmicb.2017.02590.
36. van den Munckhof ICL, Kurilshikov A, Ter Horst R, et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev*. 2018;19(12):1719-34. doi:10.1111/obr.12750.
37. Huang Z, Mei X, Jiang Y, et al. Gut Microbiota in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (GUMPTION Study). *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:803744. doi:10.3389/fcvm.2021.803744.
38. Vlasov AA, Salikova SP, Grinevich VB, et al. The gut microbiota and systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Kardiologija*. 2020;60(5):74-82. (In Russ.) Власов А. А., Саликова С. П., Гриневич В. Б. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(5):74-82. doi:10.18087/cardio.2020.5.n859.

Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии

Константинова Е. В.^{1,2}, Сагателян А. А.¹, Богданова А. А.^{1,2}, Першина Е. С.²,
Шеменкова В. С.¹, Свет А. В.², Оганесян А. А.², Гиляров М. Ю.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы". Москва, Россия

Цель. Изучить признаки нестабильности атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонных артериях у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС) в сравнительном аспекте проведения дуплексного сканирования (ДС) и компьютерной томографической ангиографии (КТ).

Материал и методы. В исследование были включены 27 пациентов с ОКС в возрасте ≥ 75 лет. Оценивались признаки нестабильности АСБ при ДС и КТ.

Результаты. Признаки нестабильности АСБ при ДС были выявлены в 85,7% случаев, при КТ — в 84,6%. При ДС и КТ выявлено наличие неровной поверхности (признаков изъязвления) — в 6,4 и 11,6% случаев ($p=0,021$), мурального роста (или положительного ремоделирования) — в 3,8 и 3,9% ($p=0,998$), локального кальциноза — в 23 и 25,9% ($p=0,536$), гетерогенной структуры — в 55,1 и 46,8% ($p=0,045$), гипозоногенного компонента и участков низкой плотности — в 11,5 и 11,6% случаев ($p=0,998$), соответственно. Корреляционный анализ показал высокую сопоставимость результатов, полученных с помощью ДС и КТ: неровная поверхность с изъязвлением ($K=0,624$, $p=0,02$), муральный рост (или положительное ремоделирование) ($K=1$, $p<0,001$), кальциноз ($K=0,858$, $p<0,001$), гетерогенная структура ($K=0,754$, $p<0,001$), гипозоногенный компонент и участки низкой плотности ($K=1$, $p<0,001$).

Заключение. При исследовании пациентов с ОКС старческого возраста определяется высокая сопоставимость ДС и КТ сонных артерий в выявлении признаков нестабильности АСБ. Возможно

применение ДС в качестве рутинного метода оценки каротидного атеросклероза у пациентов данной группы, что может снизить риск осложнений при выполнении КТ, сократить срок обследования и, тем самым, минимизировать экономические затраты.

Ключевые слова: сонные артерии, нестабильная бляшка, компьютерная томография, старческий возраст, дуплексное сканирование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/04-2022

Рецензия получена 10/05-2022

Принята к публикации 09/07-2022



Для цитирования: Константинова Е. В., Сагателян А. А., Богданова А. А., Першина Е. С., Шеменкова В. С., Свет А. В., Оганесян А. А., Гиляров М. Ю. Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3275. doi:10.15829/1728-8800-2022-3275. EDN SHRWWK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Sagatelyan.arpine@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 215-63-97

[Константинова Е. В. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4918-3795, Сагателян А. А.* — аспирант кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, ORCID: 0000-0001-6177-6329, Богданова А. А. — к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5509-8023, Першина Е. С. — к.м.н., зав. Центром лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3952-6865, Шеменкова В. С. — к.м.н., кафедра факультетской терапии им. А.И. Нестерова, ORCID: 0000-0001-6938-9665, Свет А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-2278-7292, Оганесян А. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1896-023X, Гиляров М. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, зам. главного врача по терапевтической помощи, ORCID: 0000-0002-2870-3301].

Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography angiography

Konstantinova E. V.^{1,2}, Sagatelyan A. A.¹, Bogdanova A. A.^{1,2}, Pershina E. S.², Shemenkova V. S.¹, Svet A. V.², Oganeyan A. A.², Gilyarov M. Yu.^{1,2}

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Department of Health of Moscow. Moscow, Russia

Aim. To study the signs of instability of atherosclerotic plaques (ASP) in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) in the comparative aspect of duplex ultrasound scanning (DUS) and computed tomography angiography (CT).

Material and methods. 27 patients with ACS (75 years and over) were included in the study. The signs of instability of ASP were assessed according to DUS and CT.

Results. The signs of instability of ASP according to DUS were detected in 85,7%, according to CT — in 84,6%. The following signs were detected with DUS and CT: the presence of irregular plaque surface including signs of ulceration — 6,4 and 11,6% ($p=0,021$), positive remodeling — 3,8 and 3,8% ($p=0,998$), signs of local calcification — 23 and 25,9% ($p=0,536$), heterogenous structure — 55,1 and 46,8% ($p=0,045$), hypoechogenic component and low-density areas — 11,5 and 11,6% ($p=0,998$). The correlation analysis showed high comparability of DUS and CT: irregular plaque surface with ulceration ($K=0,624$, $p=0,02$), positive remodeling ($K=1$, $p<0,001$), calcification ($K=0,858$, $p<0,001$), heterogenous structure ($K=0,754$, $p<0,001$), the presence of hypoechogenic component and low-density areas ($K=1$, $p<0,001$).

Conclusion. The study of elderly patients with ACS found high comparability of DUS and CT in the definition of the signs of instability of ASP in the carotid arteries. It is possible to use DUS as a routine method for assessing carotid atherosclerosis in patients of this group, which can reduce the risk of complications during CT, shorten the examination time, and minimize economic costs.

Keywords: carotid arteries, vulnerable plaque, computed tomography, elderly, duplex ultrasound scanning.

Relationships and Activities: none.

Konstantinova E. V. ORCID: 0000-0003-4918-3795, Sagatelyan A. A.* ORCID: 0000-0001-6177-6329, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0001-5509-8023, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, Shemenkova V. S. ORCID: 0000-0001-6938-9665, Svet A. V. ORCID: 0000-0002-2278-7292, Oganeyan A. A. ORCID: 0000-0003-1896-023X, Gilyarov M. Yu. ORCID: 0000-0002-2870-3301.

*Corresponding author: Sagatelyan.arpine@yandex.ru

Received: 15/04-2022

Revision Received: 10/05-2022

Accepted: 09/07-2022

For citation: Konstantinova E. V., Sagatelyan A. A., Bogdanova A. A., Pershina E. S., Shemenkova V. S., Svet A. V., Oganeyan A. A., Gilyarov M. Yu. Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography-angiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3275. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3275. EDN SHRWWK

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДС — дуплексное сканирование, К — коэффициент каппа Козна, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томографическая ангиография, ОКС — острый коронарный синдром, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Наиболее частой причиной развития фатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний является нестабильная атеросклеротическая бляшка.
- Необходима своевременная оценка сонных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлена высокая сопоставимость дуплексного сканирования и компьютерной томографической (КТ)-ангиографии сонных артерий при оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с ОКС старческого возраста.
- Возможно применение дуплексного сканирования у большинства пациентов с ОКС старческого возраста для оценки артерий каротидного русла, что позволит снизить риск осложнений при выполнении КТ-ангиографии и также минимизировать экономические затраты.

Key messages

What is already known about the subject?

- The vulnerable atherosclerotic plaque (ASP) is the most common cause of fatal cardiovascular and cerebrovascular diseases.
- Timely assessment of carotid arteries in patients with acute coronary syndrome (ACS) is necessary.

What might this study add?

- The high comparability of duplex ultrasound scanning (DUS) and computed tomography angiography (CT) of the carotid arteries was detected when assessing signs of instability of ASP in elderly patients with ACS.
- It is possible to use DUS in most elderly patients with ACS to assess the carotid arteries, which will reduce the risk of complications during CT and also be able to minimize economic costs.

Введение

В настоящее время ведущей причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта является атеросклеротическое поражение артерий коронарного и каротидного русла. Известно, что основная роль в развитии острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий принадлежит нестабильной атеросклеротической бляшке (АСБ) [1]. При этом признаки нестабильности АСБ можно обнаружить одновременно в различных сосудистых бассейнах, в частности в коронарных и сонных артериях (СА) [2].

Существует большое количество инвазивных и неинвазивных методов визуализации каротидного русла и оценки признаков нестабильности АСБ. Наиболее часто в реальной клинической практике используется дуплексное сканирование (ДС) СА, в связи с высокой доступностью и низкой лучевой нагрузкой [3, 4]. Однако имеются данные, что при выполнении компьютерной томографической ангиографии (КТ) СА возможна более детальная оценка структуры АСБ, несмотря на более высокую стоимость исследования и на возможный риск осложнений в ходе процедуры [5].

В последние годы отмечается рост числа лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции и среди пациентов с ОКС. Стоит отметить, что больные данной возрастной группы чаще имеют более тяжелую коморбидную патологию по сравнению с молодыми пациентами, а значит чаще могут иметь противопоказания или осложнения при выполнении КТ, в связи с чем представляется актуальным изучение признаков нестабильности АСБ у пациентов с ОКС старческого возраста и проведение сравнительного анализа данных ДС и КТ.

Цель работы — изучить признаки нестабильности АСБ в СА у пациентов старческого возраста с ОКС в сравнительном аспекте проведения ДС и КТ.

Материал и методы

Работа проводилась на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова г. Москвы в период с сентября по февраль 2021–2022 гг. В исследование были включены 27 пациентов в возрасте ≥ 75 лет (средний возраст составил 80 ± 5 лет, женщины — 63%, мужчины — 37%) с подтвержденным диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST, а также с наличием атеросклероза СА по данным ДС, выполненного в период госпитализации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями не включения являлись возраст < 75 лет, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и отсутствие на момент госпитализации ОКС.

Для оценки коронарного атеросклероза в первые сутки после госпитализации всем пациентам была выполнена коронароангиография через трансрадиальный доступ с последующим стентированием коронарных артерий. Также все пациенты получали стандартную меди-

каментозную терапию, назначаемую при ОКС согласно клиническим рекомендациям, в частности, антиагрегантную, липидснижающую терапию и терапию β -адреноблокаторами и ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Всем больным в первые сутки после госпитализации для оценки выраженности атеросклероза в артериях каротидного русла и структуры АСБ с определением признаков нестабильности проводили ДС сонных артерий на ультразвуковой системе Vivid E95 с использованием линейного датчика 9L. Критериями наличия АСБ служило локальное утолщение сосуда на $\geq 0,5$ мм или на 50% при сравнении с окружающими участками [6]. Процент стеноза рассчитывали планиметрически в В-режиме с использованием метода ECST (European Carotid Surgery Trial). Признаками нестабильности АСБ по данным ДС считались: гетерогенная структура, гипозоногенный компонент, признаки локального кальциноза, неровная поверхность АСБ, в т.ч. с наличием участков изъязвления, муральный рост [1, 3].

Кроме того, для оценки структуры АСБ и определения признаков нестабильности всем пациентам была выполнена КТ СА на 64-детекторном компьютерном томографе Aquilion Prime с внутривенным контрастированием. Исследование проводилось в нативную фазу (до введения контрастного препарата) и в артериальную фазу (введение контрастного препарата внутривенно болюсно — в концентрации йода 350 мг/мл объемом 50–60 мл). Степень стеноза сонных артерий оценивалась по NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). Признаками нестабильности АСБ являлись: гетерогенная структура, участки низкой плотности, точечные кальцинаты, неровный контур, в т.ч. признаки изъязвления, положительное ремоделирование [7–10]. Описание признаков нестабильности АСБ в СА по данным ДС и КТ представлено в таблице 1.

Пациентам с аллергической реакцией на йодсодержащие препараты в анамнезе, нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²), тяжелыми осложнениями ОКС (кардиогенный шок, отек легких, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации), а также с тяжелыми сопутствующими заболеваниями — КТ СА не проводилась.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica v.10.0. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами — n (%). Лабораторные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). При оценке структуры АСБ для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера. При сопоставлении ДС и КТ — коэффициент каппа Коэна (K). Различия групп при проверке статистических гипотез полагали значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика включенных в исследование пациентов

В исследуемой группе пациентов ≥ 75 лет, средний возраст которых составил 80 лет, женщин было больше, чем мужчин — 63 и 37%, соответственно. Большинство пациентов имели различную сердеч-

Таблица 1

Описание признаков нестабильности АСБ в СА по данным ДС и КТ

| Признаки нестабильности АСБ по данным ДС | Признаки нестабильности АСБ по данным КТ |
|---|---|
| Гипоэхогенный компонент >50% участков низкой эхогенности в АСБ | Участки низкой плотности — наличие участков в АСБ низкой плотности (<30 HU) |
| Гетерогенная структура — наличие участков повышенной и пониженной эхогенности, с преобладанием одной из данных зон | Гетерогенная АСБ — наличие участков плотности 67-104 HU |
| Участки локального кальциноза — небольшие кальцинаты в виде гиперэхогенных зон с наличием ультразвуковой тени [1] | Точечные кальцинаты — неравномерные включения мелких кальцинированных участков протяженностью <3 мм |
| Муральный рост — расширение артерии в месте АСБ | Положительное ремоделирование — увеличение объема АСБ, приводящее к расширению диаметра сосуда (превышение диаметра сосуда в месте АСБ на >10% по сравнению с референсным сегментом) |
| Неровная поверхность, в т.ч. признаки изъязвления: наличие неровной поверхности — углубления в АСБ размером <2 мм, признаки изъязвления — углубления размеров ≥2 мм [6] | Неровный контур, в т.ч. признаки изъязвления — наличие неровного контура АСБ с наличием области контрастирования с переходом из просвета сосуда глубоко в АСБ, обычно составляет не <1 мм [1, 7-10] |

Примечание: HU — Hounsfield Unit (единицы измерения рентгеновской плотности по шкале Хаунсфилда), АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДС — дуплексное сканирование, КТ — компьютерная томографическая ангиография.

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ОКС старческого возраста (n=27)

| Параметр | Значение |
|--|----------------------|
| Возраст, годы (M±SD) | 80±5 |
| Мужской пол, n (%) | 10 (37) |
| СД, n (%) | 11 (40,7) |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 24 (88,9) |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 8 (29,6) |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 9 (33,3) |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 8 (29,6) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 56,34 [46,99; 64,46] |
| Уровень гемоглобина, г/л | 125 [113; 142] |
| Уровень глюкозы, ммоль/л | 5,3 [4,5; 7,2] |
| Общий ХС, ммоль/л | 4,17 [3,64; 5,2] |
| ТГ, ммоль/л | 1,24 [1; 1,4] |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 2,18 [1,77; 3,2] |
| ХС ЛОНП, ммоль/л | 0,58 [0,49; 0,74] |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,22 [1,06; 1,42] |

Примечание: лабораторные характеристики представлены в виде Me [Q25; Q75]. ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

но-сосудистую патологию: артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность. Обращало на себя внимание наличие у исследуемых пациентов сахарного диабета (СД) в 40,7% случаев. Данные представлены в таблице 2.

Атеросклеротическое поражение СА у пациентов с ОКС старческого возраста по данным ДС и КТ

При исследовании АСБ во всех СА справа и слева была обнаружена 91 АСБ, при этом учитывалась АСБ в каждой СА с обеих сторон. Количество всех АСБ — суммарное количество бляшек в общих СА, на уровне бифуркаций общих СА, во

внутренних СА. Наиболее часто АСБ были обнаружены на уровне бифуркаций общих СА и во внутренних СА, что составило 45,1%. Данные представлены в таблице 3.

При наличии хотя бы одного из признаков нестабильности, указанных в таблице 1, АСБ была расценена как нестабильная. По данным ДС было обнаружено 78 нестабильных АСБ, что составило 85,7% от общего количества выявленных АСБ, по данным КТ — 7 АСБ, что составило 84,6%. Стабильные АСБ у исследуемых пациентов характеризовались наличием следующих признаков: гомогенная, гиперэхогенная структура и ровный контур.

Локализация АСБ у пациентов с ОКС старческого возраста

| Параметр | Значение |
|---|-----------|
| Поражение ОСА + бифуркация ОСА, n (%) | 21 (23) |
| Поражение ВСА + бифуркация ОСА, n (%) | 41 (45,1) |
| Поражение ОСА + бифуркация ОСА + ВСА, n (%) | 29 (31,9) |

Примечание: ВСА — внутренняя СА, ОСА — общая СА.

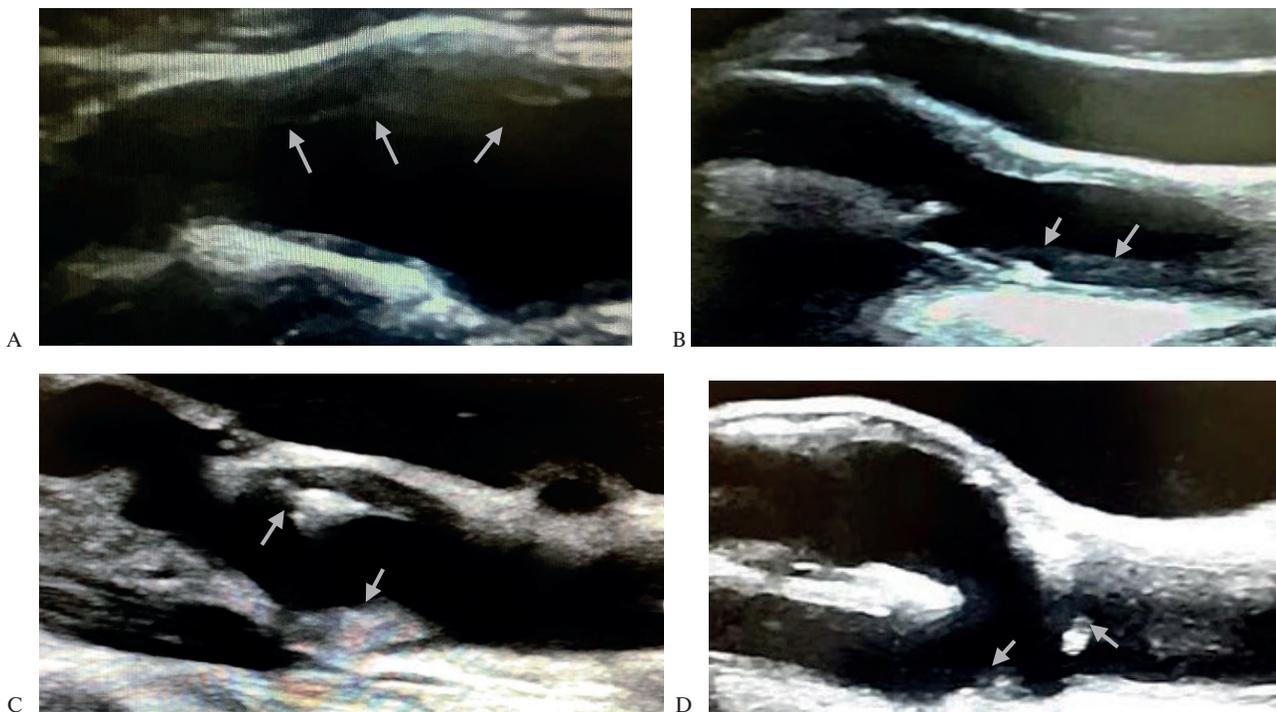


Рис. 1 Признаки нестабильности АСБ по данным ДС у пациентов с ОКС старческого возраста: А — Гипоэхогенная АСБ ОСА с переходом на ВСА. Стрелками указаны контуры гипоэхогенной АСБ; В — Гетерогенная АСБ ОСА с переходом на ВСА. Стрелками указаны зоны повышенной эхогенности (слева) и зоны пониженной эхогенности (справа); С — АСБ ОСА с неровной поверхностью с переходом на ВСА. Стрелками указаны контуры неровной поверхности АСБ; D — АСБ с участками кальциноза в ОСА с переходом на бифуркацию. Стрелками указаны участки кальциноза.

Примечание: ВСА — внутренняя СА, ОСА — общая СА.

Признаки нестабильности АСБ в СА по данным ДС и КТ

В исследуемой группе пациентов были выявлены следующие признаки нестабильности АСБ по данным ДС и КТ, соответственно: наличие неровной поверхности, в т.ч. признаков изъязвления — 5 (6,4%) из 78 и 9 (11,6%) из 77, соответственно ($p=0,021$); муральный рост (или положительного ремоделирования) — 3 (3,8%) из 78 и 3 (3,9%) из 77, соответственно ($p=0,998$); участков локального кальциноза — 18 (23%) из 78 и 20 (25,9%) из 77, соответственно ($p=0,536$); гетерогенной структуры — 43 (55,1%) из 78 и 36 (46,8%) из 77, соответственно ($p=0,045$); гипоэхогенного компонента и участков низкой плотности — 9 (11,5%) из 78 и 9 (11,6%) из 77, соответственно ($p=0,998$) (рисунки 1 и 2).

Корреляционный анализ показал высокую сопоставимость ДС и КТ СА при определении признаков нестабильности АСБ: неровная поверхность с наличием признаков изъязвления ($K=0,624$, $p=0,02$), муральный рост (или положительное ремоделирование) ($K=1$, $p<0,001$), признаки локального кальциноза ($K=0,858$, $p<0,001$), гетерогенная структура ($K=0,754$, $p<0,001$), наличие гипоэхогенного компонента и участков низкой плотности ($K=1$, $p<0,001$).

Обсуждение

Для пациентов с ОКС одним из основных факторов риска развития осложнений и неблагоприятного исхода в стационаре является возраст [11]. Пациенты, составившие когорту обследованных

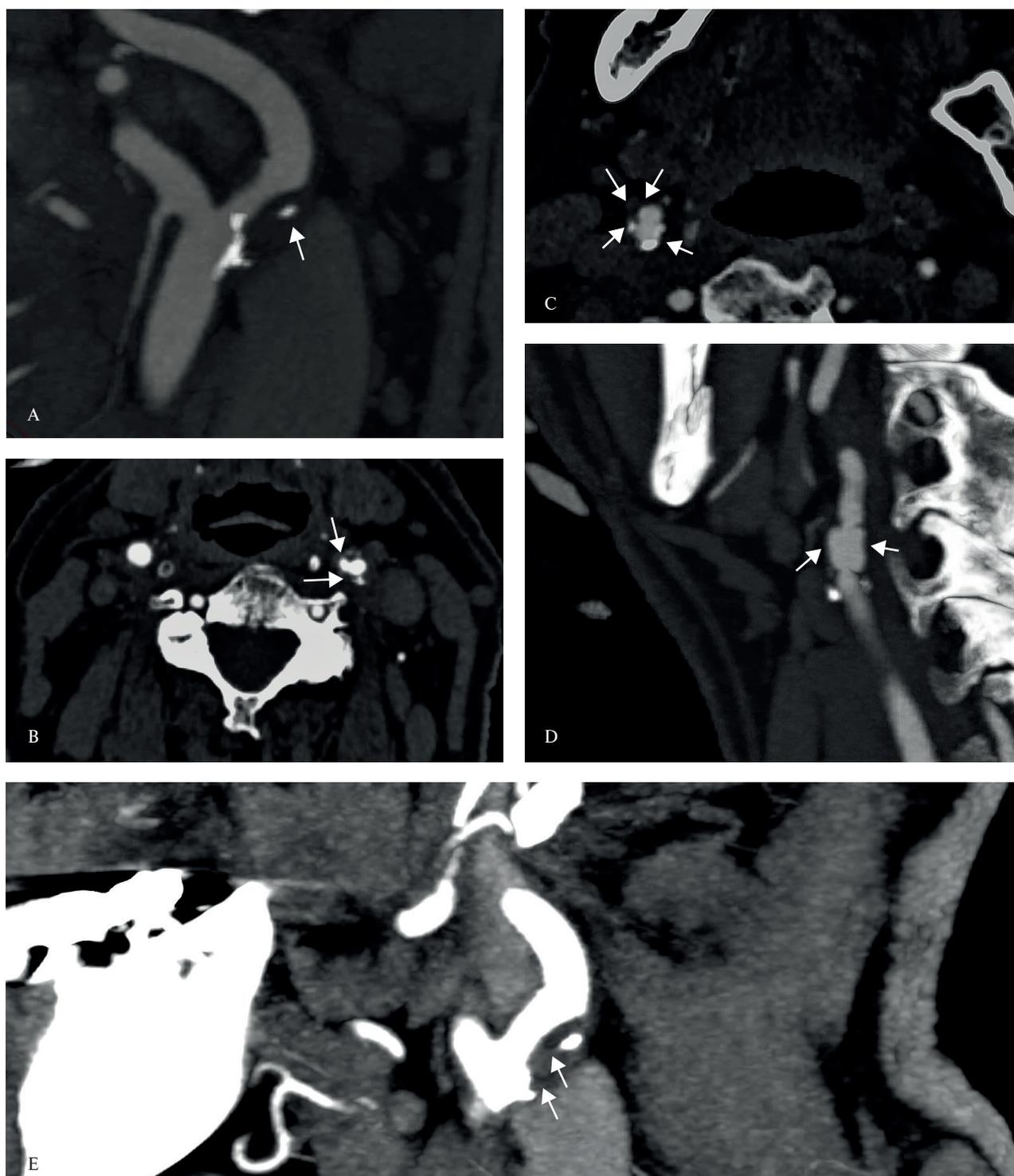


Рис. 2 Признаки нестабильности АСБ по данным КТ у пациентов с ОКС старческого возраста: *A* — Криволинейная реконструкция, сагиттальная плоскость. Стрелкой указан микрокальцинат в АСБ ОСА с переходом на устье ВСА; *B* — Аксиальная плоскость. Стрелками указаны неровные контуры АСБ с признаками изъязвления на уровне бифуркации ОСА с переходом на проксимальную часть ВСА; *C* — Аксиальная плоскость. Гетерогенная АСБ ОСА с переходом на ВСА. Стрелками указаны контуры гетерогенной АСБ; *D* — Сагиттальная плоскость. АСБ с положительным ремоделированием. Стрелками указано положительное ремоделирование АСБ на уровне ОСА с переходом на ВСА; *E* — Сагиттальная плоскость. Стрелками указаны участки низкой плотности АСБ ОСА с переходом на ВСА. Примечание: ВСА — внутренняя СА, ОСА — общая СА.

больных, имели в высоком проценте случаев сопутствующие коморбидные состояния, в значительной мере ассоциированные с прогрессированием ате-

ротромбоза. СД имел место у 11 (40,7%) пациентов. Высокая частота СД среди пациентов этой возрастной группы с ОКС по данным литературы не <28-

30% [12, 13], иными словами, у такой группы больных наличие СД ожидаемо выше, чем в среднем в сопоставимой популяции.

Многочисленные исследования показали, что своевременная оценка АСБ и выявление признаков нестабильности в артериях каротидного русла позволяют снизить риск развития не только цереброваскулярных, но и сердечно-сосудистых катастроф [14, 15]. Показано, что у пациентов с ОКС чаще можно выявить признаки нестабильности АСБ в СА при сравнении с пациентами со стабильными формами ишемической болезни сердца (пациенты с ОКС в возрасте 32-83 лет) [1]. Нами были получены схожие результаты, однако при исследовании группы пациентов с ОКС исключительно старческого возраста: наличие признаков нестабильности АСБ в СА было выявлено в высоком проценте случаев как по данным ДС, так и по данным КТ — 85,7 и 84,6%, соответственно.

Стоит отметить, что наиболее частой локализацией атеросклеротического поражения артерий каротидного русла у пациентов старческого возраста с ОКС были бифуркации общих СА и внутренние СА — 45,1%. Кроме того, обращало на себя внимание, что изолированное поражение внутренних СА в исследуемой группе больных не выявлялось. Подобные данные были представлены в работе Morbiducci U, et al. при исследовании атеросклеротического поражения СА в популяции, при этом наиболее частой локализацией АСБ были также бифуркации СА [16].

При исследовании атеросклероза СА в настоящее время могут быть использованы как инвазивные, так и неинвазивные методики визуализации. Изучена группа пациентов, которым были выполнены КТ и гистологическое исследование АСБ, полученных при каротидной эндартерэктомии. Показано, что чувствительность КТ в выявлении признаков нестабильности АСБ составляет 89,1%, а специфичность — 31,3% [17]. Учитывая довольно высокую чувствительность КТ в определении нестабильных АСБ, но более частое использование ДС при рутинной оценке каротидного атеросклероза, нами был рассмотрен вопрос сравнительного анализа данных методов визуализации в выявлении нестабильных АСБ.

При изучении результатов крупных исследований (1990-2018гг), в которых использовали КТ и сопоставляли полученные данные с ДС СА перед оперативным вмешательством у пациентов разных возрастных групп и с различной сердечно-сосудистой патологией, была показана высокая сопоставимость этих методов в оценке атеросклеротического поражения СА (чувствительность — 90,6 и 92,3%, соответственно, специфичность — 93 и 89%, соответственно) [18]. При исследовании пациентов исключительно старческого возраста с ОКС нами

также выявлена высокая сопоставимость КТ и ДС при оценке признаков нестабильности АСБ. Обнаружено, что процент АСБ с муральным ростом (положительным ремоделированием) по результатам двух визуализирующих методов диагностики не различался и составил 3,9 и 3,8%. Кроме того, количество АСБ с наличием гипоехогенного компонента при ДС и участков низкой плотности при КТ также не различалось — 11,5 и 11,6%. Обращало на себя внимание, что по данным ДС при сравнении с КТ были небольшие различия в выявлении гетерогенной структуры. По данным ДС данный признак был обнаружен достоверно чаще, чем по данным КТ: 55,1 и 46,8%, соответственно ($p=0,045$). Стоит упомянуть исследование Petersen C, et al., в котором гетерогенная структура АСБ рассматривается как важный предиктор неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий [19], в связи с чем важна своевременная и детальная оценка структуры АСБ.

При оценке других признаков нестабильности АСБ обращало на себя внимание, что процент наличия точечных кальцинатов по данным КТ практически не отличался от результатов, полученных с помощью ДС, — 25,9 и 23%, соответственно ($p=0,536$). Стоит отметить, что участки локального кальциноза нами были рассмотрены как небольшие включения и не >3 мм как по данным ДС, так и по данным КТ [1]. Также необходимо отметить, что согласно определению, АСБ с неровными контурами, в т.ч. с признаками изъязвления по данным КТ, считаются АСБ при наличии области контрастирования с переходом из просвета сосуда глубоко в АСБ (что, по данным литературы, составляет не <1 мм) [10]. Однако имеются некоторые различия в определении данного признака нестабильности при выполнении ДС. Так, неровной поверхностью АСБ считается наличие углублений размером <2 мм, а наличием признаков изъязвления — углубления размером ≥ 2 мм [1, 6]. Было выявлено, что неровная поверхность, в т.ч. наличие признаков изъязвления, по данным КТ встречается достоверно чаще при сравнении с ДС — 11,6 и 6,4%, соответственно ($p=0,021$). Вероятно, полученная разница при сравнении двух визуализирующих методов связана с наличием разных критериев при определении данного признака нестабильности АСБ.

Как уже было описано выше, нами были обнаружены некоторые различия при определении следующих признаков нестабильности: наличие гетерогенной структуры, участков локального кальциноза, АСБ с неровными контурами, в т.ч. с признаками изъязвления. Несмотря на имеющиеся различия при оценке некоторых признаков нестабильности АСБ, корреляционный анализ показал высокую сопоставимость КТ и ДС, что является особенно важным при обследовании пациентов старческого возраста.

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования является сравнительно небольшая когорта включенных в исследование пациентов; исследование носило пилотный характер.

В связи с высокой стоимостью выполнения КТ и риском возможных осложнений при введении контрастного препарата, пациенты включались в исследование при исходно верифицированном атеросклерозе СА и при относительно сохранной функции почек.

Заключение

В реальной клинической практике при исследовании пациентов с ОКС старческого возраста определяется высокая сопоставимость ДС и КТ СА в выявлении признаков нестабильности АСБ.

Полученные данные, при оценке признаков нестабильности АСБ в СА с помощью ДС и КТ, указывают на важность своевременной оценки структуры АСБ в артериях каротидного русла у пациентов с ОКС старческого возраста, что позволит снизить риск развития цереброваскулярных и повторных сердечно-сосудистых событий. При этом возможно применение ДС СА в качестве рутинного метода оценки атеросклероза СА у пациентов данной возрастной группы, что может также снизить риск возможных осложнений при выполнении КТ и минимизировать возможные экономические затраты.

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

Литература/References

1. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, et al. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5-15. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и др. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061.
2. Gaigalaite V, Ozheraitene V, Kalibatene D. Association between structure of atherosclerotic plaques in carotid arteries and myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2013;53(9):21-5. (In Russ.) Гайгалайте В., Ожерайтене В., Калибатене Д. и др. Взаимосвязь между структурными изменениями атеросклеротических бляшек каротидных артерий и инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2013;53(9):21-5.
3. Khan AA, Sikdar S, Hatsukami T, et al. Noninvasive characterization of carotid plaque strain. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1653-63. doi:10.1016/j.jvs.2016.12.105.
4. Zaitsev DE, Lepekhina AS, Trufanov GE. Ultrasound signs of atherosclerotic plaques destabilization in carotid arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):70-5. (In Russ.) Зайцев Д.Е., Лепехина А.С., Труфанов Г.Е. Ультразвуковая семиотика признаков дестабилизации атеросклеротических бляшек сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):70-5. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-70-75.
5. Nozadze DN, Burmistenko OS, Semenova AE, et al. Instrumental and laboratory methods in identifying unstable atherosclerotic plaques. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;3(12):4-10. (In Russ.) Нозадзе Д.Н., Бурмистенко О.С., Семенова А.Е. и др. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;3(12):4-10.
6. Kulikov VP. Ultrasound diagnostics of pathology of extracranial vessels of the head and neck. In: Kulikov V.P. *The basics of vascular ultrasonography*. Moscow: Vidar-M Publishers; 2015. pp. 103-198. (In Russ.) Куликов В.П. Ультразвуковая диагностика патологии экстракраниальных сосудов головы и шеи. В кн.: Куликова В.П. *Основы ультразвукового исследования сосудов*. М.: Видар-М; 2015. с. 103-198. ISBN: 978-5-88429-215-4.
7. Murgia A, Erta M, Suri JS, et al. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1261. doi:10.21037/atm-2020-cass-13.
8. Rafailidis V, Chrysosgonidis I, Tegos T, et al. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging*. 2017;8(2):213-25. doi:10.1007/s13244-017-0543-8.
9. Shariya MA, Shabanova MS, Veselova TN, et al. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. *Medical Visualization*. 2018;(4):7-19. (In Russ.) Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н. и др. Сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек коронарных артерий. *Медицинская визуализация*. 2018;(4):7-19. doi:10.24835/1607-0763-2018-4-7-19.
10. Baradaran H, Gupta A. Carotid Vessel Wall Imaging on CTA. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(3):380-6. doi:10.3174/ajnr.A6403.
11. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
12. Gilyarov MYu, Zheltoukhova MO, Konstantinova EV, et al. Treatment characteristics of Acute Coronary Syndrome in elderly patients: practice of N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):164-70. (In Russ.) Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В. и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):164-70. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170.
13. Atabegashvili MR, Konstantinova EV, Muksinova MD, et al. How does the presence of diabetes affect the course of acute coronary syndrome in elderly patients in actual clinical practice? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):29-35. (In Russ.) Атабегашвили М.Р., Константинова Е.В., Муксимова М.Д. и др. Как наличие сахарного диабета влияет на течение острого коронарного синдрома у пожилых пациентов в реальной клинической практике? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):29-35. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-29-35.

14. Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.
15. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
16. Morbiducci U, Kok A, Kwak B, et al. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost*. 2016;115(03):484-92. doi:10.1160/th15-07-0597.
17. Diab HMM, Rasmussen LM, Duvnjak S, et al. Computed tomography scan based prediction of the vulnerable carotid plaque. *BMC Med Imaging*. 2017;13;17(1):61. doi:10.1186/s12880-017-0233-5.
18. Forjoe T, Asad Rahi M. Systematic review of preoperative carotid duplex ultrasound compared with computed tomography carotid angiography for carotid endarterectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(3):141-9. doi:10.1308/rcsann.2019.0010.
19. Petersen C, Peçanha PB, Venneri L, et al. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:16. doi:10.1186/1476-7120-4-16.

Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт

Осипова О. А.¹, Ильницкий А. Н.^{1,4}, Гостева Е. В.^{1,2}, Горелик С. Г.¹, Васильева Л. В.², Ключников Н. И.³, Головина Н. И.¹, Татаринцева Ю. В.¹, Лыков Ю. А.¹

¹ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ²ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж; ³БУЗ Воронежской области "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8". Воронеж; ⁴ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА". Москва, Россия

Цель. Сравнить эффективность применения телмисартана и периндоприла при лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), перенесших ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы. Обследовано 92 больных АГ с МС пожилого возраста, перенесших ИИ (средний возраст 68±4 лет), которые случайным образом были разделены на группы фармакотерапии: 47 больных принимали телмисартан (80 мг/сут.) и 45 — периндоприл (10 мг/сут.). Определяли уровни глюкозы плазмы натощак, инсулина, лептина, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), проводили суточное мониторирование артериального давления. Статистическую обработку проводили с использованием STATISTICA 10.0. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Ме (Q25%; Q75%)] или среднего и стандартного отклонения (M±SD). Сравнение проводили с помощью критерия рангов Вилкоксона. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Через 12 мес. в группе телмисартана отмечено достоверное снижение среднесуточного систолического артериального давления (АД) (САД) со 152 (146; 156) до 129 (125; 134) мм рт.ст. (p<0,01) и диастолического АД с 89 (83; 96) до 76 (72; 84) мм рт.ст. (p<0,05); снижение НОМА-IR с 4,1 (3,3; 5,0) до 3,2 (2,7; 3,6) (p<0,01), лептина с 14,3 (10,2; 17,7) до 11,7 (10,8; 13,6) нг/мл (p<0,01), триглицеридов с 2,3 (1,9; 2,5) до 2,0 (1,8; 2,1) ммоль/л (p<0,05). В группе периндоприла САД снизилось со 149 (144; 154) до 137 (131; 142) мм рт.ст. (p<0,05), НОМА-IR с 4,0 (3,2; 4,8) до 3,8

(3,2; 4,5) (p=0,059), уровень лептина с 14,4 (10,3; 18,0) до 13,0 (12,3; 13,8) нг/мл (p<0,05), триглицеридов с 2,2 (1,9; 2,4) до 2,1 (1,9; 2,2) (p=0,056).

Заключение. У больных пожилого возраста с АГ на фоне МС после перенесенного ИИ через 12 мес. фармакотерапии телмисартаном достоверно снизились САД и диастолическое АД (по результатам суточного мониторирования), уменьшились инсулинорезистентность, уровень лептина и триглицеридов в сыворотке крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, телмисартан, периндоприл.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/08-2022

Рецензия получена 07/09-2022

Принята к публикации 23/09-2022



Для цитирования: Осипова О. А., Ильницкий А. Н., Гостева Е. В., Горелик С. Г., Васильева Л. В., Ключников Н. И., Головина Н. И., Татаринцева Ю. В., Лыков Ю. А. Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3390. doi:10.15829/1728-8800-2022-3390. EDN SAZVMK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Ильницкий А. Н. — д.м.н., профессор, лаборатория "Проблемы старения"; зав. кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ORCID: 0000-0002-1090-4850, Гостева Е. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней; профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Горелик С. Г. — д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-5288-9874, Васильева Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-002-9900-556X, Ключников Н. И. — зав. неврологическим отделением, ORCID: 0000-0001-6337-7129, Головина Н. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038, Татаринцева Ю. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6599-7276, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4185-5502].

Advantages of telmisartan pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke

Osipova O. A.¹, Il'nitsky A. N.^{1,4}, Gosteva E. V.², Gorelik S. G.¹, Vasilyeva L. V.², Klyushnikov N. I.³, Golovina N. I.¹, Tatarintseva Yu. V.¹, Lykov Yu. A.¹

¹Belgorod State National Research University. Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh; ³Voronezh City Clinical Hospital of emergency medical care № 8. Voronezh; ⁴Institute of Advanced Training of the FMBA. Moscow, Russia

Aim. To compare the effectiveness of telmisartan and perindopril in the treatment of elderly patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS) who have suffered ischemic stroke (IS).

Material and methods. 92 elderly patients with AH and MS who underwent IS (mean 68±4 years) were examined. Patients were randomly divided into pharmacotherapy groups: 47 patients took telmisartan (80 mg/day) and 45 — perindopril (10 mg/day). Fasting plasma glucose levels, insulin, leptin, total cholesterol, triglycerides, high- and low- density lipoprotein cholesterol were determined, the HOMA-IR index was calculated, and daily monitoring was performed. Statistical processing was carried out using STATISTICA 10.0. The indicators are presented in the form of the median, interquartile ranges of Me (Q25%; Q75%), and mean ±SD. The comparison was carried out using the Wilcoxon rank criterion. The differences are significant at p<0,05.

Results. After 12 months of observation in the telmisartan group, there was a significant decrease in the average daily systolic blood pressure (BPs) from 152 (146; 156) to 129 (125; 134) mm Hg (p<0,01) and diastolic blood pressure from 89 (83; 96) to 76 (72; 84) mm Hg (p<0,05); reduction of HOMA-IR from 4,1 (3,3; 5,0) to 3,2 (2,7; 3,6) units (p<0,01), leptin from 14,3 (10,2; 17,7) to 11,7 (10,8; 13,6) ng/ml (p<0,01), triglycerides from 2,25 (1,90; 2,53) up to 2,05 (1,84; 2,05) mmol/l (p<0,05). In the perindopril group, BPs decreased from 149 (144; 154) to 137 (131; 142) mm Hg (p<0,05), HOMA-IR (p=0,059), leptin from 14,4 (10,3; 18,0) to 13,0 (12,3; 13,8) ng/ml (p<0,05), triglycerides (p=0,056).

Conclusion. Elderly patients with hypertension on the background of MS and a history of IS had significantly decreased BPs and BPd (according to the results of daily monitoring) after 12 months of tel-

misartan pharmacotherapy, decreased insulin resistance and the level of leptin and triglycerides in the blood serum.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, telmisartan, perindopril.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A. * ORCID: 0000-0002-7321-6529, Il'nitsky A. N. ORCID: 0000-0002-1090-4850, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Gorelik S. G. ORCID: 0000-0001-5288-9874, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-002-9900-556X, Klyushnikov N. I. ORCID: 0000-0001-6337-7129, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038, Tatarintseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-6599-7276, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 16/08-2022

Revision Received: 07/09-2022

Accepted: 23/09-2022

For citation: Osipova O. A., Il'nitsky A. N., Gosteva E. V., Gorelik S. G., Vasilyeva L. V., Klyushnikov N. I., Golovina N. I., Tatarintseva Yu. V., Lykov Yu. A. Advantages of telmisartan pharmacotherapy in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3390. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3390. EDN SAZVMK

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИИ — ишемический инсульт, ИР — инсулинорезистентность, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Me — медиана, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HOMA-IR — индекс ИР, Δ — изменение показателя.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты клинических работ свидетельствуют, что ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома играет резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию артериальной гипертензии. Ожирение повышает уровень лептина, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала, что у пожилых больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт, через 12 мес. фармакотерапии с применением телмисартана достигнуто снижение и стабилизация систолического и диастолического артериального давления (по результатам суточного мониторирования), а также уменьшение инсулинорезистентности, уровня лептина и триглицеридов в сыворотке крови.

Key messages

What is already known about the subject?

- The results of clinical studies indicate that insulin resistance plays a key role in the pathogenesis of metabolic syndrome, which, in turn, contributes to the development and progression of hypertension. Obesity increases leptin levels, which increases the risk of cardiovascular complications.

What might this study add?

- The work showed that in elderly patients with arterial hypertension and metabolic syndrome who have suffered an ischemic stroke, after 12 months of pharmacotherapy with telmisartan, a decrease and stabilization of systolic and diastolic blood pressure was achieved (according to the results of daily monitoring), as well as a decrease in insulin resistance, the level of leptin and triglycerides in blood serum.

Введение

Среди лиц старшего возраста артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых значимых и распространенных хронических заболеваний, обуславливающих высокий уровень инвалидизации и госпитализации. Распространенность АГ среди лиц старше 60 лет достигает 60% [1].

В развитии АГ важную роль играют многие факторы, включая генетическую и вторичную этиологию, однако ~60% факторов риска развития АГ связаны именно с метаболическими нарушениями [2-4]. Кроме того, метаболические факторы риска могут вызывать сосудистую дисфункцию и сосудистое поражение, нарушение реологических свойств крови, что способствует тромбообразованию и нарушению микроциркуляции жизненно важных органов, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [5]. Этим обусловлено наиболее раннее и тяжелое поражение органов-мишеней у больных АГ с метаболическим синдромом (МС). Ожирение у лиц, страдающих АГ, в 7 раз чаще приводит к развитию острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с общей популяцией [6].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с повышением продукции ангиотензина II является важным нейрогуморальным механизмом, способствующим развитию АГ и МС. Ключевую роль в патогенезе МС играет резистентность к инсулину, которая, в свою очередь, способствует развитию АГ из-за снижения сосудорасширяющего эффекта инсулина [7].

Висцеральная жировая ткань считается метаболически активной, открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее понимание механизма развития МС. Показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, связаны с МС и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лептин представляет собой адипокин, который контролирует энергетический гомеостаз, опосредованный гипоталамусом. При ожирении повышается уровень лептина, а более высокие уровни лептина напрямую коррелируют с повышенным сердечно-сосудистым риском [8]. Содержание лептина в крови тесно коррелирует с индексом массы тела, артериальным давлением (АД), концентрацией ангиотензина-II. Наличие причинной связи между гиперлептинемией, повышенной активностью симпатической нервной системы и АГ у пациентов с ожирением подтверждается нашло свое подтверждение в работе Исламовой М. С. и др. [9].

Доказано, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) предотвращает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. у больных АГ с МС [10, 11]. И если

с классами антигипертензивных препаратов, которые имеют преимущества у пациентов с АГ и МС, есть определенность, то в отношении конкретных их представителей, особенно у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), она отсутствует. В исследованиях SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) показано, что лечение иАПФ снижает риск развития повторного мозгового инсульта, ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Среди иАПФ с высокой липофильностью наиболее изученными при лечении АГ и МС являются периндоприл [12]. Наиболее липофильным БРА в настоящий момент является телмисартан, что способствуют его максимальной абсорбции и проникновению в ткани с одновременной блокадой

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики больных АГ и МС, после перенесенного ИИ

| Показатель | Телмисартан, n=47 | Периндоприл, n=45 |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Мужчины/женщины, n | 26/21 | 26/19 |
| Возраст, лет | 68±4 | 68±4 |
| Длительность АГ, лет | 15±4 | 14±6 |
| АГ 1 степени, n (%) | 38 (80,9) | 37 (82,2) |
| АГ 2 степени, n (%) | 9 (19,1) | 8 (17,8) |
| ЧСС, уд./мин | 73 (65; 77) | 76 (68; 79) |
| ОТ, см | 107 (101; 113) | 106 (100; 112) |
| ОТ/ОБ | 1,06 (1,02; 1,09) | 1,05 (0,99; 1,10) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 32,3 (27,9; 34,6) | 32,4 (27,5; 34,5) |
| NIHSS, балл | 5 (3, 7) | 5 (3, 7) |
| Длительность АГ, лет | 17 (13; 20) | 15 (12; 19) |
| ФВ ЛЖ, % | 60 (56; 64) | 59 (55; 63) |
| Курение, n (%) | 19 (40,4) | 18 (40) |
| HbA _{1c} , % | 6,8 (6,2; 7,2) | 6,7 (6,1; 7,1) |
| Креатинин, мкмоль/л | 78 (70; 88) | 77 (67; 85) |
| НТГ, n (%) | 38 (80,9) | 36 (80) |

Примечание: данные представлены в виде [Me (Q25; Q75)] или (M±SD), p>0,05 для всех показателей, АГ — артериальная гипертензия, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала оценки тяжести инсульта), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

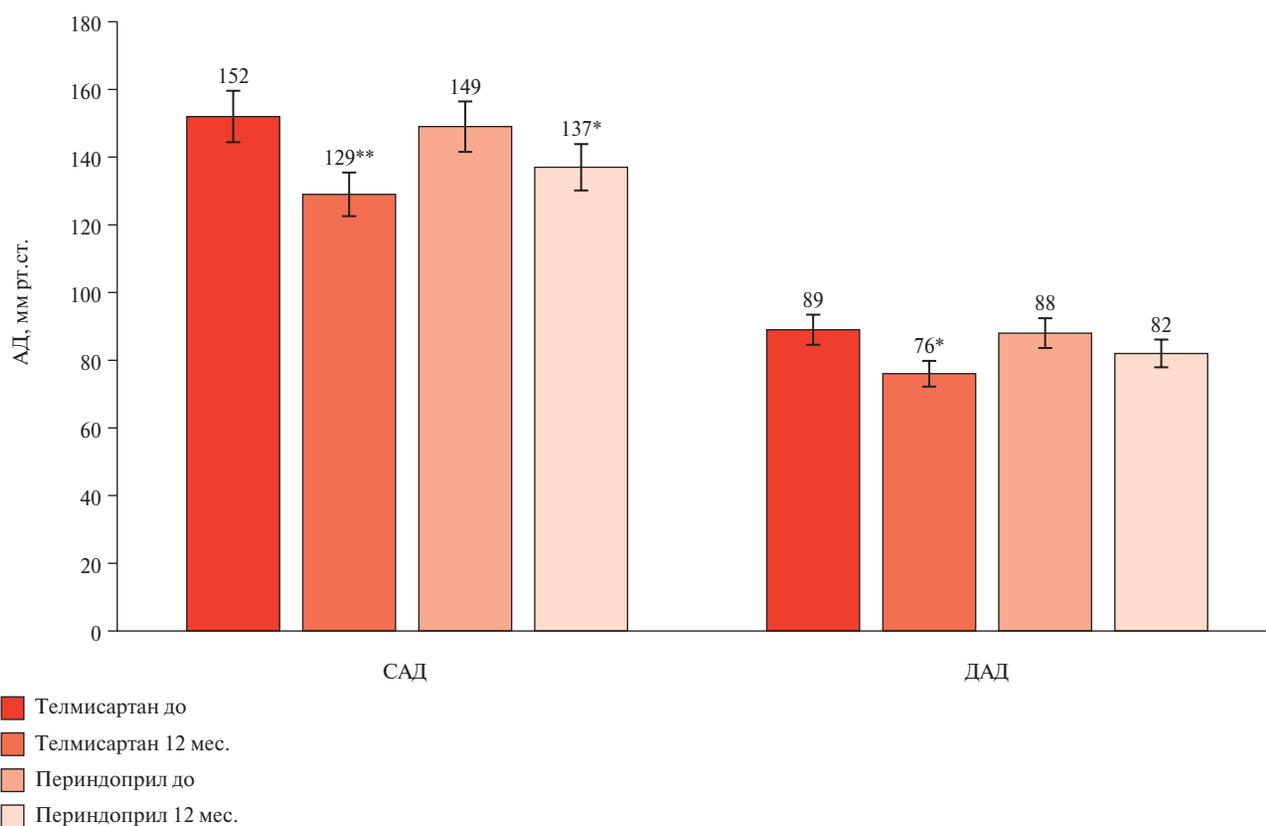


Рис. 1 Уровень среднесуточного САД и ДАД исходно и через 12 мес. фармакотерапии в группах телмисартана и периндоприла. Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — до лечения и через 12 мес. терапии каждой группы. АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

как системной, так и тканевой РААС. Было обнаружено, что члены подсемейства ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), являются ключевыми регуляторами метаболизма и сосудистой функции. Подтип PPAR γ является наиболее изученным ядерным рецептором, который участвует в контроле энергетического баланса, гомеостаза глюкозы и липидов. Показано, что телмисартан, помимо блокирования АТ1-рецепторов, обладает частичной активностью PPAR γ -агониста, активируя 25-30% рецептора [13].

Цель работы — сравнение эффективности применения телмисартана и периндоприла при лечении пожилых больных АГ и МС, перенесших ИИ.

Материал и методы

Исследование проводилось с 01.2020г по 12.2021г на базе НИУ БелГУ, неврологического отделения ОАГУЗ "Белгородская областная клиническая больница Святого Иоасафа" и неврологического отделения БУЗ ВО "Воронежская городская больница скорой медицинской помощи № 8". С соблюдением этических норм обследовано 92 больных АГ 1-2 ст., 3 стадии, риск IV с МС, пожилого возраста (60-74 года, средний возраст 68 ± 4 лет) перенесших ИИ, из них 39 (42,4%) женщин и 53 (57,6%) мужчины.

Критерии включения в исследование:

- 1) АГ 1-2 ст., 3 стадии, риск IV,
- 2) наличие МС,
- 3) перенесенный 6-9 мес. назад ИИ,
- 4) больные, не достигшие целевых уровней АД на предыдущей терапии,
- 5) отсутствие лечения препаратами, влияющими на PPAR γ -рецепторы.

Критерии невключения: хроническая декомпенсированная сердечная недостаточность, острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании.

Все больные, включенные в исследование, получали идентичную комплексную терапию — статинотерапию в максимально переносимых дозах (средняя доза препарата в исследовании составила 38 ± 6 мг/сут.), ацетилсалициловую кислоту (75 мг/сут.), цитиколин (1000 мг/сут.). Базовая гипотензивная терапия включала в себя амлодипин 10 мг/сут., нерегулярный прием иАПФ (эналаприл 10-20 мг/сут., лизиноприл 5-10 мг/сут.) и эпизодический прием моксонидина при повышении АД. При включении в исследование пациентам проведена смена блокатора РААС и случайным образом назначены: 47 (51%) больным телмисартан и 45 (49%) больным — периндоприл. Промежуточная оценка, коррекция и титрование доз медикаментозной терапии (контроль частота сердечных сокращений, АД, клиническое состояние пациента, наличие побочных эффектов) проводились через 14 и 30 сут.

Биохимические показатели крови больных АГ и МС, перенесших ИИ, исходно и через 12 мес. фармакотерапии [Me (Q25%, Q75%)]

| Показатель | Телмисартан, n=47 | | Периндоприл, n=45 | |
|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| | Исходно | 12 мес. | Исходно | 12 мес. |
| НОМА-IR | 4,1 (3,3; 5,0) | 3,2 (2,7; 3,6)** | 4,0 (3,2; 4,8) | 3,8 (3,2; 4,5) |
| Лептин, нг/мл | 14,3 (10,2; 17,7) | 11,7 (10,8; 13,6)** | 14,4 (10,3; 18,0) | 13,0 (12,3; 13,8)* |
| Общий ХС, ммоль/л | 5,3 (4,2; 6,0) | 4,6 (4,1; 5,1)* | 5,3 (4,1; 6,0) | 4,6 (4,1; 5,1)* |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 2,5 (2,2; 2,8) | 1,9 (1,4; 2,4)** | 2,5 (2,2; 2,8) | 1,93 (1,4; 2,4)** |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,09 (1,04; 1,17) | 1,18 (1,19; 1,29)* | 1,07 (1,01; 1,13) | 1,16 (1,06; 1,19)* |
| ТГ, ммоль/л | 2,3 (1,9; 2,5) | 2,0 (1,8; 2,1)* | 2,2 (1,9; 2,4) | 2,1 (1,9; 2,2) |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — между показателями до и после лечения в каждой группе; ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, НОМА-IR — индекс ИР.

от начала лечения. Суточная доза телмисартана в исследовании составила 80 мг/сут., периндоприла — 10 мг/сут.

Пациенты подписывали информированное согласие на участие в проводимом исследовании и были обследованы на двух этапах: 1-2 сутки госпитализации и через 12 мес.

У всех пациентов стандартными методами определяли уровни глюкозы плазмы натощак, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Индекс инсулинорезистентности (ИР) (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5$ (норма $< 2,77$). Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом. Уровень лептина определяли иммуноферментным методом (ЗАО "Вектор Бест", Россия) на анализаторе АИФР-01 Униплан (Россия). Референсными значениями инсулина считали диапазон 2,6-10,4 мкЕД/мл, лептина для мужчин — 2-5,6 нг/мл, для женщин — 3,7-11,1 нг/мл. Суточное мониторирование электрокардиограммы и АД проводили с помощью монитора "Кардиотехника-04-АД-3(М)" (СПб, Россия). Для определения уровня неврологического дефицита после перенесенного инсульта применяли шкалу оценки тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], непрерывные количественные показатели, имевшие нормальное распределение, выражали в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

После рандомизации по критерию проводимой фармакотерапии группы больных АГ и МС после перенесенного ИИ полностью сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам (таблица 1).

Результаты снижения уровня систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД через 12 мес. фармакотерапии в исследуемых группах больных АГ и МС, после перенесенного ИИ представлены на рисунке 1.

При межгрупповом сравнении результатов мониторирования АД через 12 мес. фармакотерапии выявлено более значимое на 7,1% ($p < 0,05$) снижение среднесуточного САД, среднесуточное ДАД на 7,8% ($p < 0,05$) при применении телмисартана по сравнению с периндоприлом. Целевой уровень САД достигнут у всех больных, ДАД у 40 больных (85,1%) в группе телмисартана.

Исходный уровень изучаемых биохимических показателей и через 12 мес. фармакотерапии представлены в таблице 2.

При межгрупповом сравнении через 12 мес. фармакотерапии у больных АГ с МС на фоне перенесенного ИИ показано более выраженное снижение индекса НОМА-IR (17,0%, $p < 0,01$), лептина (8,5%, $p < 0,05$) и ТГ (8,5%, $p < 0,05$) в группе телмисартана. Снижение уровней общего ХС, ХС ЛНП и повышение уровня ХС ЛВП зафиксировано в обеих группах больных. При этом межгрупповые различия по данным показателям не достигли статистической значимости. В обеих группах больных через 12 мес. фармакотерапии выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и индексом массы тела ($r = 0,41$, $p = 0,02$ в группе телмисартана и $r = 0,37$, $p = 0,04$ в группе периндоприла), окружностью талии ($r = 0,41$; $p = 0,03$ и $r = 0,39$; $p = 0,04$), индексом НОМА-IR ($r = 0,41$; $p = 0,04$ и $r = 0,40$; $p = 0,04$), уровнем ТГ ($r = 0,41$, $p = 0,03$ и $r = 0,40$; $p = 0,04$).

Обсуждение

МС представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических нарушений, включающих АГ, ИР, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение и атерогенную дислипидемию. Выбор лекарственных

препаратов в настоящем исследовании соответствуют рекомендациями по применению блокаторов РААС в качестве средств первой линии у пациентов АГ с МС [10, 14]. Кроме того, в работах Wu X, et al. (2010) установлено, что телмисартан обладает защитным действием при ишемическом повреждении нейронов [15]. Доказана высокая эффективность телмисартана при лечении больных, перенесших ИИ [16]. Эффективность и безопасность применения периндоприла у больных АГ, в т.ч. с МС была продемонстрирована в работах отечественных ученых [17, 18].

В двух сравнительных исследованиях, в которых в качестве первичной конечной точки оценивалось снижение АД, телмисартан показал несколько лучшую антигипертензивную эффективность, чем периндоприл [19, 20]. В настоящем исследовании установлено, что у больных пожилого возраста с АГ на фоне МС, перенесших ИИ, телмисартан через 12 мес. терапии более значимо снижал уровень АД с достижением целевых уровней. В 12-недельном исследовании EVERESTE (Evaluation de l'Efficacite RESiduelle du TELmisartan) с участием 441 пациента было обнаружено, что минимальное ДАД было значительно ниже в группе телмисартана, чем в группе периндоприла при самостоятельном измерении и клиническом измерении АД. Аналогичные данные наблюдались для минимального САД [19]. Полученные в настоящей работе результаты согласуются с литературными данными и могут быть экстраполированы на больных пожилого возраста с АГ на фоне МС, перенесших ИИ. В другом проспективном рандомизированном исследовании, в котором 60 пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести получали телмисартан или периндоприл в течение 6 нед. [20], более значимое снижение САД и ДАД определено в группе больных, принимавших телмисартан. Значительно бóльшая доля больных в группе телмисартана по сравнению с таковыми в группе периндоприла (66,6 vs 46,6%, соответственно; $p < 0,05$) достигла 24-часовых значений ДАД < 85 мм рт.ст.

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с АГ также наблюдался лучший контроль АД при применении телмисартана по сравнению с периндоприлом и другими иАПФ [21]. В настоящем исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность проводимой терапии у больных пожилого возраста с АГ, МС после перенесенного ИИ, что было подтверждено достижением целевого уровня АД у всех больных, принимавших телмисартан. Оба препарата обеспечивали устойчивую 24-часовую эффективность, что также важно, как и степень снижения АД в профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [22, 23].

Важным достоинством иАПФ и БРА является способность уменьшать ИР [24]. В метаанализе, включавшем 21 рандомизированное клиническое исследование, показано, что телмисартан может уменьшить ИР в большей степени, чем другие сартаны [25]. Установлено, что телмисартан уменьшал резистентность к инсулину, вызванную ожирением, путем подавления стресса эндоплазматического ретикулума за счет активации сигнального пути аденозинмонофосфат (АМР)-активируемой протеинкиназы [26]. Продемонстрировано, что даже краткосрочное лечение телмисартаном больных АГ с МС уменьшало резистентность к инсулину [27]. В нашем исследовании показано, что эти данные также могут быть отнесены и к больным пожилого возраста с АГ, МС, после перенесенного ИИ, т.к. разница между группой телмисартана и периндоприла в снижении индекса НОМА-IR составила 17,0% ($p < 0,01$).

Показано, что лечение телмисартаном не только снижает АД; через 12 мес. значительно снизился уровень ТГ в сыворотке крови и улучшился липидный обмен у пациентов с АГ [28]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании пациентов с АГ и сахарным диабетом было продемонстрировано достоверное снижение АД, нормализация уровней инсулина, глюкозы плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина, ХС, ТГ, ХС ЛВП в группе больных, принимавших телмисартан в дозе 40 мг/сут. [29]. В проспективном многоцентровом исследовании STAR (Saga Telmisartan Aggressive Research) проведена оценка эффективности лечения телмисартаном в течение 6 мес. у 197 пациентов с АГ [30], уровни ТГ были снижены с 270 ± 199 до 175 ± 74 мг/дл ($p < 0,005$). Эти результаты свидетельствуют, что телмисартан может оказывать благоприятное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, в дополнение к снижению АД.

В нашем исследовании плеiotропный эффект телмисартана в снижении уровня ТГ на 8,9% установлен в группе больных пожилого возраста с АГ и МС после перенесенного ИИ. По нашему мнению, данный плеiotропный эффект телмисартана связан с выявленным его влиянием на PPAR-рецепторы [31].

Ожирение, как основной компонент МС, представляет собой важнейший фактор риска развития резистентности к лептину. Лептин регулирует чувство сытости, расход энергии, воспаление, функцию эндотелиальных клеток и секрецию инсулина. Доказано, что составляющие МС, такие как дислипидемия, резистентность к инсулину и ожирение, коррелируют с повышенным уровнем лептина [32]. Повышенный уровень лептина, рассматриваемый, как правило, в дополнение к другим традиционным факторам риска, вызывает увеличение выработки альдостерона,

что приводит к повышению АД и более высокому кардиометаболическому риску у больных АГ, связанной с ожирением [31, 33]. Наше исследование продемонстрировало наличие положительной корреляционной связи между гиперлептинемией и ожирением (в т.ч. абдоминальным), ИР (индексом НОМА-IR), гипертриглицеридемией. Исследование Werida R, et al. (2020) было направлено на оценку влияния периндоприла по сравнению с эналаприлом на профиль адипокинов у лиц с АГ. Результаты показали превосходство периндоприла по снижению уровня лептина [34].

В рандомизированном исследовании была проанализирована выборка из 65 пациентов с избыточной массой тела и ожирением с легкой и умеренной АГ, принимавших телмисартан и олмесартан. Доказано, что уровень лептина значительно снижался только в группе больных, принимавших телмисартан, — на 7,39 нг/мл (95% доверительный интервал: 1,47-13,31) [35]. Отсутствие данных у пациентов пожилого возраста, перенесших ИИ, легло в основу настоящего исследования. Была изучена динамика уровня лептина у больных пожилого возраста с АГ и МС, перенесших ИИ. Через 12 мес.

фармакотерапии телмисартаном установлено на 8,5% более выраженное снижение уровня лептина, чем при лечении периндоприлом ($p < 0,05$), что подтверждает высокую эффективность телмисартана в нормализации как углеводного, так и жирового обмена в изучаемой когорте больных.

Заключение

Анализ результатов суточного мониторирования АД позволил установить, что у больных пожилого возраста с АГ на фоне МС после перенесенного ИИ при применении телмисартана достигнут целевой уровень САД и ДАД.

Длительная фармакотерапия телмисартаном приводит к более выраженному снижению ИР по сравнению с периндоприлом ($\Delta 17,0\%$, $p < 0,01$).

При оценке липидного обмена выявлено более значимое влияние телмисартана по сравнению с периндоприлом на уровень лептина ($\Delta 8,5\%$, $p < 0,05$) и ТГ ($\Delta 8,5\%$, $p < 0,05$).

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

Литература/References

- Zaharova AS. Arterial hypertension in older age groups. The role of senile asthenia syndrome. Modern problems of science and education. 2020;(5):148. (In Russ.) Захарова А.С. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Роль синдрома старческой астении. Современные проблемы науки и образования. 2020; (5):148. doi:10.17513/spno.30202.
- Polozova EI, Puzanova EV, Ses'kina AA. Features of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. Modern problems of science and education. 2019;(3):179. (In Russ.) Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Особенности артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Современные проблемы науки и образования. 2019;(3):179. EDN DRWKLK.
- 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(7S):31-9. (In Russ.) Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В. и др. Изучение ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):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.
- Kobzeva KA, Shilenok IV, Belykh AE, et al. C9orf16 (BBLN) gene, encoding a member of Hero proteins, is a novel marker in ischemic stroke risk. Research Results in Biomedicine. 2022;8(3):278-92. doi:10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-2.
- Vitt SV, Kadyrova IA. Metabolic syndrome as a risk factor of ischemic stroke. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2017;(4):103-9. (In Russ.) Витт С.В., Кадырова И.А. Метаболический синдром как фактор риска ишемического инсульта. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017;(4):103-9. EDN YOSMKN.
- Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(6):41-81. (In Russ.) Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(6):41-81. EDN RSYQYP.
- Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. Problemy Endokrinologii. 2018;64(1):62-6. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. Проблемы эндокринологии. 2018;64(1):62-6. doi:10.14341/probl8740.
- Islamova MS, Sabirov MA, Daminova KM. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients. Lechaschi Vrach. 2022;1(25):42-5. (In Russ.) Исламова М.С., Сабиров М.А., Даминова К.М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением. Лечащий Врач. 2022;1(25):42-5. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Osipova OA, Gosteva EV, Belousova ON, et al. Effect of angiotensin II receptor blocker therapy on markers of fibrosis and immune inflammation in hypertensive patients with chronic kidney disease after ischemic stroke. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3078. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Белусова О.Н. и др. Влияние фармакотерапии блокаторами

- рецепторов ангиотензина II на маркеры фиброза и иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью на фоне хронической болезни почек после перенесенного ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3078. doi:10.15829/1728-8800-2021-3078.
12. Nedogoda SV, Chalyabi TA, Salasyuk AS, et al. Algorithm for selection of antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome and hypertension. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2013;(9):56-64. (In Russ.) Недогода С. В., Чаляби Т. А., Саласюк А. С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2013;(9):56-64. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-56-64.
 13. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3627-35. doi:10.2147/DMSO.S265399.
 14. Runikhin AY, Ragozin AK, Tkacheva ON. Treatment of hypertension in metabolic syndrome. Russ Med J Cardiology. 2016;9:579-84. (In Russ.) Рунихин А. Ю., Рагозин А. К., Ткачева О. Н. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. РМЖ. 2016;9:579-84.
 15. Wu X, Kihara T, Hongo H, et al. Angiotensin receptor type 1 antagonists protect against neuronal injury induced by oxygen-glucose depletion. Br J Pharmacol. 2010;161(1):33-50. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00840.x.
 16. Smirnova MD, Fofanova TV. Prolonged Use Sartans in Ambulatory Practice: Telmisartan and Its Advantages in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases Effektivnaya farmakoterapiya. 2019;15(20):28-34. (In Russ.) Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Длительное применение сартанов в амбулаторной практике: телмисартан и его возможности при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(20):28-34. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-20-28-34.
 17. Mychka VB, Masenko VP, Flegontova NV, et al. Perindopril metabolic effects and organo-protective action in metabolic syndrome patients. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007;6(2):34-41. (In Russ.) Мычка В. Б., Масенко В. П., Флегонтова Н. В. и др. Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(2):34-41. EDN IJVVZP.
 18. Morozova TE, Gontarenko SV, Kuz'mina ER. Principles of choice of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Specific features of perindopril. Terapevticheskiy Arkhiv. 2014;86(9):115-8. (In Russ.) Морозова Т. Е., Гонтаренко С. В., Кузьмина Е. Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. Терапевтический архив. 2014; 86(9):115-8.
 19. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. J Hum Hypertens. 2002;16(12): 865-73. doi:10.1038/sj.jhh.1001494.
 20. Nalbantgil I, Nalbantgil S, Ozerkan F, et al. The efficacy of telmisartan compared with perindopril in patients with mild-to-moderate hypertension. Int J Clin Pract Suppl. 2004;(145):50-4.
 21. Zou Z, Xi GL, Yuan HB, et al. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hum Hypertens. 2009;23(5):339-49. doi:10.1038/jhh.2008.132.
 22. Badejnikova KK, Mamedov MN. The main points of the European guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (a review of literature). Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(4):25-32. (In Russ.) Бадейникова К. К., Мамедов М. Н. Основные положения Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2014;17(4):25-32.
 23. Wang JG, Pimenta E, Chwallek F. Comparative review of the blood pressure-lowering and cardiovascular benefits of telmisartan and perindopril. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:189-200. doi:10.2147/VHRM.S59429.
 24. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical recommendations Ed. Dedov I. I., Shestakova M. V. 7-issue. Saharnyy diabet. 2015;18(1):1-112. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации/ под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015;18(1):1-112.
 25. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis. Am J Ther. 2018;25(6):e642-51. doi:10.1097/MJT.0000000000000733.
 26. Huang Y, Li Y, Liu Q, et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. Biochem Biophys Res Commun. 2020;523(3):787-94. doi:10.1016/j.bbrc.2019.12.111.
 27. Kiyici S, Guclu M, Budak F, et al. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2019;17(3):167-72. doi:10.1089/met.2018.0129.
 28. Aoki A, Ogawa T, Sumino H, et al. Long-term effects of telmisartan on blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system, and lipids in hypertensive patients. Heart Vessels. 2010;25(3):195-202. doi:10.1007/s00380-009-1186-6.
 29. Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H, et al. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Intern Med. 2010;21(3):236-9. doi:10.1016/j.ejim.2010.01.014.
 30. Inoue T, Morooka T, Moroe K, et al. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension — Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). Horm Metab Res. 2007;39(5):372-6. doi:10.1055/s-2007-976544.
 31. D'Elia L, Giaquinto A, de Simone G, et al. Leptin levels predict the development of left ventricular hypertrophy in a sample of adult men: the Olivetti Heart Study. J Hypertens. 2021;39(4):692-7. doi:10.1097/HJH.0000000000002687.
 32. Kain D, Simon AJ, Greenberg A, et al. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. PLoS One. 2018;13(10):e0203902. doi:10.1371/journal.pone.0203902.
 33. Chen M-C, Wang J-H, Lee C-J, et al. Association between hyperleptinemia and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. Ther Clin Risk Manag. 2018;14:1855. doi:10.2147/TCRM.S172231.
 34. Werida R, Khairat I, Khedr L, et al. Comparative effects of enalapril versus perindopril on serum levels of leptin and adiponectin in hypertensive patients. Acta Cardiol. 2020;75(6):551-6. doi:10.1080/00015385.2019.1636533.
 35. de Luis DA, Conde R, González-Sagrado M, et al. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. Nutr Hosp. 2010;25(2):275-9.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2)

Евстифеева С. Е.¹, Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Муромцева Г. А.¹, Максимов С. А.¹, Карамнова Н. С.¹, Сопленкова А. Г.¹, Филичкина Е. М.¹, Викторова И. А.³, Прищеп Н. Н.⁴, Редько А. Н.⁵, Якушин С. С.⁶, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ³ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ⁴ГБУЗ Республики Карелия "Городская поликлиника № 1". Петрозаводск, Республика Карелия; ⁵ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; ⁶ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с использованием индекса ожирения печени — FLI (Fatty Liver Index), и изучить его ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска развития НАЖБП.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) — выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет. Включено 5161 респондента, из них 2275 (44,1%) мужчин. Для оценки распространенности НАЖБП использовали индекс ожирения печени FLI, рассчитанный по формуле Bedogni G, et al. (2006). Высокий индекс FLI ≥ 60 считали предиктором стеатоза печени.

Результаты. Высокий FLI ≥ 60 выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин. Многофакторный анализ ассоциаций высокого индекса FLI у мужчин и женщин показал сильную связь: с возрастом: мужчины — отношение шансов (ОШ) 5,01, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) и женщины — ОШ 8,58, 95% ДИ: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), проживанием в сельской местности: мужчины — ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) и женщины — ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). Индекс FLI ≥ 60 значимо был связан с низкой физической активностью ($p = 0,001$) у мужчин и курением в настоящее время у женщин ($p = 0,013$).

Заключение. Высокий индекс FLI ≥ 60 наиболее распространен среди мужчин, значимо ассоциируется с возрастом, проживанием в сельской местности, курением в настоящее время у женщин и низкой физической активностью у мужчин. Высшее образование, по отношению к FLI ≥ 60 , обладало защитным действием у женщин.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, Fatty Liver Index.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-2)" (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

Поступила 06/07-2022

Рецензия получена 04/08-2022

Принята к публикации 22/08-2022



Для цитирования: Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищеп Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356. EDN SITSBL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sevstifeeva@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 780-42-27

[Евстифеева С. Е.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биostatистики отдела, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биostatистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — д.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Сопленкова А. Г. — лаборант лаборатории биostatистики отдела, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Филичкина Е. М. — лаборант лаборатории биostatистики отдела, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Прищеп Н. Н. — и.о. главного врача, ORCID: 0000-0001-8066-228X, Редько А. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)

Evstifeeva S. E.¹, Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Yarovaya E. B.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Maksimov S. A.¹, Karamnova N. S.¹, Soplenskova A. G.¹, Filichkina E. M.¹, Viktorova I. A.³, Prishchepa N. N.⁴, Redko A. N.⁵, Yakushin S. S.⁶, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Omsk State Medical University. Omsk; ⁴City polyclinic No. 1. Petrozavodsk, Republic of Karelia; ⁵Kuban State Medical University. Krasnodar; ⁶I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To assess the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using the liver obesity index — FLI (Fatty Liver Index), and to study its associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors for NAFLD.

Material and methods. The data from the multicenter ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases in the regions of the Russian Federation) — samples from the unorganized male and female population aged 25-64 years were used. 5,161 respondents were included, of which 2,275 (44,1%) were men. To assess the prevalence of NAFLD, the liver obesity index FLI was used, calculated according to the formula by Bedogni G, et al. (2006). A high FLI index ≥ 60 was considered a predictor of liver steatosis.

Results. High FLI ≥ 60 was detected in 38,5% of men and 26,6% of women. Multivariate analysis of associations of high FLI index in men and women showed a strong relationship with age: men — odds ratio (OR) 5,01, 95% confidence interval (CI): 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) and women — OR 8,58, 95% CI: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), living in rural areas: men — OR 1,32, 95% CI: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) and women — OR 1,4, 95% CI: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). The FLI index ≥ 60 was significantly associated with low physical activity ($p = 0,001$) in men and current smoking in women ($p = 0,013$).

Conclusion. A high FLI index ≥ 60 is most common among men, significantly associated with age, living in rural areas, currently smoking women, and low physical activity men. Higher education, in relation to FLI ≥ 60 , had a protective effect on women.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, Fatty Liver Index.

Relationships and Activities. The study was carried out within the framework of the state task "Development of a system of dynamic monitoring of the epidemiological situation associated with cardiovascular diseases

and their risk factors in the regions of the Russian Federation (ESSAY-RF-2)" (state registration No. AAAA-A17-117070760036-6).

Evstifeeva S. E.* ORCID: 0000-0002-7486-4667, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Soplenskova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0001-8066-228X, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sevstifeeva@gnicpm.ru

Received: 06/07-2022

Revision Received: 04/08-2022

Accepted: 22/08-2022

For citation: Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenskova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3356. EDN SITSBL

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, М — модель, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НФА — низкая физическая активность, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, FLI — Fatty Liver Index (индекс ожирения печени).

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза, распространенность которой растет во всем мире. НАЖБП представляет интерес не только для гастроэнтерологов и гепатологов, но и для широкого круга специалистов ввиду ее синтропии с другими заболеваниями — сахарный диабет 2 типа (СД-2), сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и др. [1-3].

Как показывают авторы метаанализа исследований 22 стран (2016) [4], общая распространенность НАЖБП в популяциях значительно варьирует (10-46%), в среднем, она составляет 26,3% (85,3 млн случаев). Изучая 20-летнюю эволюцию распространенности НАЖБП, Younossi ZM, et al. (2011) проде-

монстрировали ее двукратное увеличение — с 5,5% в 1988-1994гг до 11,0% в 2005-2008гг [5]. Аналогичные данные были представлены в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), где стеатоз печени определялся с помощью расчетного индекса Fatty Liver Index (FLI ≥ 30 (US)), а его распространенность составила 18% в 1988-1991гг и 31% в 2011-2012гг [4]. В российском клинико-эпидемиологическом исследовании DIREG (регистр заболевания НАЖБП), которое проводилось в разные годы, авторы также указывают на рост распространенности НАЖБП: с 27,0% в 2007г до 37,3% в 2014г [6].

Построенная Estes C, et al. (2018) математическая модель с использованием данных о распространенности ожирения и СД-2 в 8 государствах (Китай, Франция, Германия, Италия, Испания,

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Увеличение заболеваемости и смертности от запущенной неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) требует своевременной диагностики и профилактики этого заболевания в популяции.
- В России отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП и ее ассоциативных связей с различными факторами в популяции.

Что добавляют результаты исследования?

- При скрининге на наличие НАЖБП, в случае невозможности проведения лучевой диагностики, показана важная роль индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index).
- Изучение связей НАЖБП с различными факторами, помимо получения фундаментальных знаний об условиях формирования популяционного здоровья, позволит разработать профилактические мероприятия, которые могут замедлить развитие заболевания до и после появления клинических симптомов.

Key messages

What is already known about the subject?

- The increase in morbidity and mortality from neglected non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) requires timely diagnosis and prevention in the population.
- There is no epidemiological data on the prevalence of NAFLD and its association with various factors in the population in our country.

What might this study add?

- When screening for NAFLD, in case of impossibility of radiation diagnosis, the important role of the FLI index is shown.
- The study of the relationship of NAFLD with various factors, in addition to obtaining fundamental knowledge about the conditions of formation of population health, will allow the development of preventive measures that can slow down the development of the disease both before and after the appearance of clinical symptoms.

Япония, Великобритания, США), свидетельствует об увеличении распространенности НАЖБП (0-30%) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (15-56%), а также прогнозирует увеличение смертности к 2030г от запущенных случаев НАЖБП [7].

НАЖБП эволюционирует со временем, развиваясь от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Поражение печени подчас столь велико, что требует ее пересадки. По данным GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) в 2018г трансплантация печени была проведена 34074 (23%) пациентам¹. В России с 2012 по 2019гг, по данным национального регистра, число нуждающихся в трансплантации печени увеличилось в 4 раза — с 488 до 2060 человек, соответственно [8-10].

Вокруг диагностики НАЖБП >20 лет продолжают дебаты, в т.ч. о ее метаболической составляющей. Наконец, в недавно опубликованном (2020) международном экспертном консенсусном заявлении был предложен новый термин — "метаболически ассоциированная жировая болезнь печени" и приведены ее диагностические критерии [11-13].

Для НАЖБП характерно бессимптомное течение заболевания, особенно на ранних стадиях, и зачастую болезнь диагностируется врачами слу-

чайно при биохимическом и/или ультразвуковом исследовании (УЗИ). По данным литературы, на стадии НАСГ до 90% случаев повышается активность в крови гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), на стадии НАСГ в 5-7 раз может повыситься активность аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ), а уровень общего билирубина повышается, как правило, на стадии цирроза. Биохимические (сыворотка крови) маркеры поражения печени (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза (ЩФ)) часто используются как суррогатные маркеры при постановке диагноза, но они имеют низкую диагностическую значимость, т.к. нормальный уровень этих показателей не исключает наличия НАЖБП [14, 15].

Несмотря на ограниченность чувствительности УЗИ по сравнению с другими методами лучевой диагностики (магниторезонансная и компьютерная томография) и биопсией, которая по-прежнему остается "золотым стандартом" в диагностике НАЖБП, УЗИ печени рекомендовано в качестве первой линии диагностики НАЖБП в клинической практике [1]. Перечисленные методы лучевой диагностики затратны и не всегда доступны для проведения крупномасштабного скрининга в популяции. Европейскими ассоциациями EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver — European Association for the Study of Diabetes — European Association for the Study of Obesity) при проведении популяционных исследований реко-

¹ World Health Organization (WHO). Collaborating Centre Donation and Transplantation. <https://www.transplant-observatory.org>. (19 июня 2022).

мендовано применение расчетных диагностических индексов и, в частности, индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index) [12, 16]. Рекомендованный индекс FLI был разработан Bedogni G, et al. (2006) и основан на 4 показателях, включающих индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровень триглицеридов (ТГ) и ГГТ. Вышеперечисленные показатели были выбраны из 13 переменных (пол, возраст, потребление алкоголя, АСТ, АЛТ, ГГТ, ИМТ, ОТ, сумма 4 кожных складок, глюкоза, инсулин, ТГ и общий холестерин), которые пошагово вводили в различные модели и анализировали с помощью логистической регрессии. Площадь под кривой — ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic — Area Under Curve) в этой модели составляла 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,81-0,88. Валидация индекса FLI показала хорошую чувствительность (87%) и специфичность (86%) [17].

Учитывая увеличивающийся рост заболеваемости НАЖБП в России, ее связь с различными заболеваниями и состояниями, рекомендации обществ по изучению печени, ожирения, СД и отсутствие российских эпидемиологических данных о распространенности НАЖБП, проведение исследования с использованием индекса FLI представляется актуальным.

Цель исследования — оценить распространенность НАЖБП с использованием индекса FLI и изучить его ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска развития НАЖБП.

Материал и методы

Объектом одномоментного многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, 2017г) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 4 регионов РФ — Краснодарский край, Республика Карелия, Омская и Рязанская области. Многоступенчатая стратифицированная выборка была сформирована по методу Киша. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации ("ГНИЦПМ") (в настоящее время — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России)². Все обследуемые подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика

GCP (Good Clinical Practice)" ГОСТ P52379-2005. В целом отклик приглашенных респондентов на исследование составил 80,0%. Дизайн и протокол исследования ЭССЕ-РФ были опубликованы ранее [18].

Критериями исключения из настоящего анализа являлись: злоупотребление алкоголем (прием этанола — мужчины ≥ 40 г/сут. и женщины ≥ 20 г/сут.), гепатит (В, С и др.), онкологические заболевания и прием липидснижающих препаратов (статинов).

В работе рассчитывали индекс FLI по формуле Bedogni G, et al. (2006):

$$FLI = \frac{(e^{0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \ln(\text{ГГТ}) + 0,053 \times (\text{ОТ}) - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \ln(\text{ГГТ}) + 0,053 \times (\text{ОТ}) - 15,745}) \times 100.$$

Считали, если индекс FLI < 30 — отсутствие стеатоза, ≥ 30 — < 60 — "Серая зона" (сомнительное наличие стеатоза) и ≥ 60 — предиктор стеатоза печени (высокий индекс) [17].

Наличие заболевания в анамнезе оценивалась при положительном ответе на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания? — гепатит, онкологические заболевания". Прием статинов оценивался при положительном ответе на вопрос: "Принимали ли Вы в последние 2 недели препараты, снижающие холестерин?" Если "Да" — Укажите, какие это препараты.

Курящими считали лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить < 1 года назад. Проводился расчет употребления чистого этанола (г/сут.), при этом принималось во внимание возможность приема всех алкогольных напитков.

Физическая активность (ФА) оценивалась с помощью валидированного международного вопросника GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire)³. За низкую ФА (НФА) принимали уровень физической нагрузки, при котором обследуемый затрачивал < 150 мин/нед., что соответствует энергозатратам < 600 МЕТ (метаболических эквивалентов нагрузки)/мин/нед.

Определение уровня благосостояния проводилась на основании ответов на вопросы (модуль 9), косвенно отражающие уровень доходов: "Какая часть Вашего дохода обычно тратится на еду?" (около 1/3, 1/2, 2/3, почти все); "Выберите высказывание, которое наиболее точно описывает финансовые возможности Вашей семьи?" (не хватает на самое необходимое; можем приобретать все самое необходимое, но не можем покупать дорогие товары длительного пользования и др.); "Как Вы оцениваете обеспеченность Вашей семьи по сравнению с другими?" (она очень обеспечена, относительно обеспечена и др.). Уровень благосостояния оценивали с помощью специальной шкалы, позволяющей выделять 3 уровня благосостояния: высокий (8-12 баллов), средний (5-7 баллов) и низкий (0-4 баллов).

За референсные значения принимали: не курит в настоящее время vs курит в настоящее время, умеренная и интенсивная ФА vs НФА, образование среднее и ниже vs высшее образование, доход низкий и средний vs высокий/очень высокий доход.

Инструментальные методы исследования. Все антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в большин-

² Выписка из протокола № 03-01/17 от 18.04.2017 Заседания Независимого Этического Комитета ФГБУ "ГНИЦПМ" Министерства здравоохранения России.

³ The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). Geneva. World Health Organization. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en>. (19 июня 2022).

Таблица 1

Характеристика социально-демографических и биохимических показателей в зависимости от уровня индекса FLI

| Показатели | Мужчины, n=2275 (%) | | | Женщины, n=2886 (%) | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | FLI <30 n=823 (36,2) | FLI ≥30 — <60 n=576 (25,3) | FLI ≥60 n=876 (38,5) | FLI <30 n=1630 (56,5) | FLI ≥30 — <60 n=489 (16,9) | FLI ≥60 n=767 (26,6) |
| Регионы, n (%) | | | | | | |
| Карелия | 169 (43,1) | 96 (24,5) | 127 (32,4) ^b | 512 (65,8) | 112 (14,4) | 154 (19,8) ^c |
| Краснодар | 262 (36,2) | 161 (22,3) | 300 (41,5) | 430 (58,1) | 128 (17,3) | 182 (24,6) |
| Омск | 202 (36,9) | 154 (28,1) | 192 (35,0) | 370 (53,5) | 134 (19,4) | 188 (27,2) |
| Рязань | 190 (31,0) | 165 (27,0) | 257 (42,0) | 318 (47,0) | 115 (17,0) | 243 (35,9) |
| Возраст, n (%) | | | | | | |
| 25-34 (1) | 394 (47,9) | 147 (25,5) | 121 (13,8) ^c | 644 (39,5) | 70 (14,3) | 74 (9,6) ^c |
| 35-44 | 198 (24,1) | 137 (23,8) | 235 (26,8) | 501 (30,7) | 103 (21,1) | 131 (17,1) |
| 45-54 | 129 (15,7) | 156 (27,1) | 249 (28,4) | 308 (18,9) | 157 (32,1) | 250 (32,6) |
| 55-64 | 102 (12,4) | 136 (23,6) | 271 (30,9) | 177 (10,9) | 159 (32,5) | 312 (40,7) |
| Образование, n (%) | | | | | | |
| Высшее | 400 (48,6) | 262 (45,5) | 382 (43,6) | 963 (59,1) | 204 (41,7) | 256 (33,4) ^c |
| Среднее | 396 (48,1) | 288 (50,0) | 453 (51,7) | 628 (38,5) | 264 (54,0) | 481 (62,7) |
| Ниже среднего | 26 (3,2) | 26 (4,5) | 40 (4,6) | 37 (2,3) | 19 (3,9) | 28 (3,7) |
| Место проживания, n (%) | | | | | | |
| Город | 654 (79,5) | 448 (77,8) | 639 (72,9) ^a | 1234 (75,7) | 341 (69,7) | 505 (65,8) ^c |
| Село | 169 (20,5) | 128 (22,2) | 237 (27,1) | 396 (24,3) | 148 (30,3) | 262 (34,2) |
| Доход, n (%) | | | | | | |
| Высокий | 193 (23,5) | 133 (23,1) | 171 (19,5) | 316 (19,4) | 62 (12,7) | 94 (12,3%) ^c |
| Средний | 564 (68,5) | 393 (68,2) | 626 (71,5) | 1133 (69,5) | 341 (69,7) | 498 (64,9) |
| Низкий | 66 (8,0) | 50 (8,7) | 79 (9,0) | 181 (11,1) | 86 (17,6) | 175 (22,8) |
| Курение, n (%) | | | | | | |
| Не курит | 382 (46,4) | 256 (44,5) | 348 (39,9) ^c | 1189 (73,1) | 371 (76,3) | 576 (75,4) |
| Бросил курить | 158 (19,2) | 138 (24,0) | 253 (29,0) | 215 (13,2) | 55 (11,3) | 87 (11,4) |
| Курит | 283 (34,4) | 181 (31,5) | 272 (31,2) | 222 (13,7) | 60 (12,3) | 101 (13,2) |
| ФА, n (%) | | | | | | |
| Умеренная и интенсивная | 701 (85,2) | 469 (81,4) | 678 (77,4) ^c | 1290 (79,1) | 375 (76,7) | 583 (76,0) |
| Низкая | 122 (14,8) | 107 (18,6) | 198 (22,6) | 340 (20,9) | 114 (23,3) | 184 (24,0) |
| Биохимические показатели, Ме [Q25; Q75] | | | | | | |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 13 [9; 18] | 12 [9; 16] | 12 [9; 16] ^c | 10 [7; 13] | 9 [7; 13] | 9 [7; 12] ^a |
| АСТ, Ед/л | 18 [15; 21] | 19 [16; 22] | 21 [17; 26] ^c | 15 [13; 18] | 17 [14; 21] | 18 [15; 22] ^c |
| АЛТ, Ед/л | 13 [10; 17,5] | 16 [12; 21] | 21 [16; 31] ^c | 10 [8; 13] | 13 [10; 18] | 15 [12; 22] ^c |
| ЩФ, Ед/л | 65 [55; 76] | 69 [59; 79] | 71 [61; 84] ^c | 54 [45; 67] | 69 [58; 84] | 75 [61; 89] ^c |

Примечание: ^a — p<0,005, ^b — p<0,001, ^c — p<0,0001; биохимические показатели представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]; FLI: <30 — отсутствие НАЖБП, ≥30 — <60 — "Серая зона" или сомнительное наличие НАЖБП, ≥60 — предиктор НАЖБП (высокий индекс); курит — курение в настоящее время (текущее); АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ФА — физическая активность, ЩФ — щелочная фосфатаза, FLI — Fatty Liver Index (индекс ожирения печени).

стве исследований. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ=Рост (м)/Вес (кг²). За ожирение принимали значения ИМТ ≥30 кг/кг². За абдоминальное ожирение принимали ОТ ≥94/80 см для мужчин/женщин [19].

Лабораторные методы исследования. Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре +4° С. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не >-20° С до момента отправки в федеральный

центр. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни ТГ, глюкозы натощак, трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ, общий билирубин и ЩФ определяли на автоанализаторе Abbott Architect с8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostic" (США). Стандартизацию и контроль качества исследований проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: ТГ

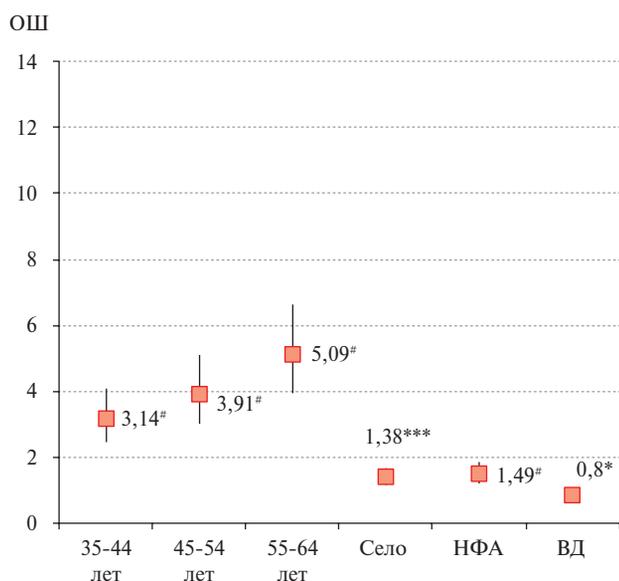


Рис. 1 Однофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у мужчин.

Примечание: * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; ВД — высокий доход, НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов.

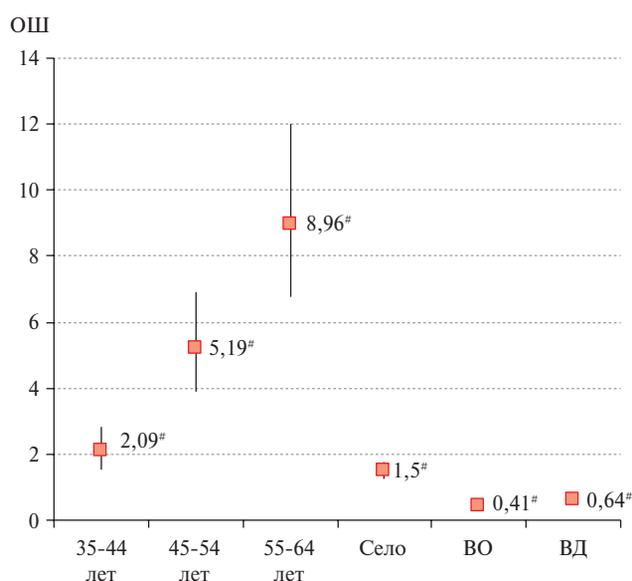


Рис. 2 Однофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у женщин.

Примечание: # — $p < 0,0001$; ВО — высшее образование, ВД — высокий доход, ОШ — отношение шансов.

$\leq 1,7$ ммоль/л, глюкоза натощак 3,89–6,1 ммоль/л, общий билирубин 3,4–20,5 мкмоль/л, активность АЛТ 0,0–55,0 Ед/л, АСТ 5,0–34,0 Ед/л, ЩФ 40–150 Ед/л, ГГТ — для женщин 9–36 Ед/л и мужчин — 12–64 Ед/л.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) с открытым исходным кодом.

Количественные переменные описаны медианой и интерквартильным размахом — медиана (Me) [Q25; Q75]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка ассоциации между показателями и FLI в таблице 1 проведена для непрерывных переменных при помощи критерия Краскела-Уоллиса, для качественных переменных — при помощи точного теста Фишера. Оценка ассоциации между показателями и FLI ≥ 60 с поправкой на ковариаты проводилась при помощи модели логистической регрессии. Целевая переменная принимала значение "1" при FLI ≥ 60 и "0" — иначе. В качестве ковариат использовались: возраст, образование, ФА, курение, доход и регион. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики социально-демографических и биохимических показателей в зависимости от уровня индекса FLI.

В анализ включен 5161 респондент, из них — 2275 (44,1%) мужчин и 2886 (55,9%) женщин.

Распространенность различных категорий индекса FLI (< 30 , ≥ 30 — < 60 и ≥ 60) в когорте составляла 47,5%, 20,6% и 31,8% соответственно. Высокий уровень FLI ≥ 60 в когорте выявлен у 38,5% мужчин и у 26,6% женщин.

В регионах наибольшая распространенность высокого индекса FLI (≥ 60) отмечалась в Рязанской области (мужчины — 42,0% и женщины — 35,9%) и минимального индекса (FLI < 30) в Республике Карелия (мужчины — 43,1 и женщины — 65,8%).

Распространенность индекса FLI (≥ 60) увеличивалась с возрастом у мужчин (25–34 лет — 13,8%; 55–64 лет — 30,9%, $p < 0,0001$) и у женщин (25–34 лет — 9,6%; 55–64 лет — 40,7%, $p < 0,0001$). Высокий индекс регистрировался чаще ($p < 0,0001$) среди мужчин с НФА. Распространенность индекса FLI (≥ 60) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) среди женщин с высшим образованием, высоким доходом и у некурящих мужчин. Уровень биохимических показателей поражения печени (АСТ, АЛТ, и ЩФ), за исключением общего билирубина, статистически значимо повышался с увеличением уровня индекса FLI у мужчин и женщин.

С помощью однофакторной логистической регрессии у мужчин и женщин была подтверждена ассоциация индекса FLI ≥ 60 с возрастом ($p < 0,0001$) и проживанием в сельской местности — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,13–1,67 ($p < 0,001$) и ОШ 1,5, 95% ДИ: 1,26–1,79 ($p < 0,0001$), соответственно. Выявлена статистически значимая связь FLI ≥ 60 с НФА у мужчин — ОШ 1,49, 95% ДИ: 1,21–1,84 ($p < 0,0001$). Высокий доход у мужчин и женщин — ОШ 0,8, 95% ДИ: 0,65–0,98 ($p < 0,0001$) и ОШ 0,64, 95% ДИ: 0,5–0,82 ($p < 0,0001$), соответственно, и высшее образование у женщин — ОШ 0,41, 95% ДИ: 0,34–0,49 ($p < 0,0001$) обладали защитным действием (отрицательная связь) по отношению к высокому индексу FLI ≥ 60 .

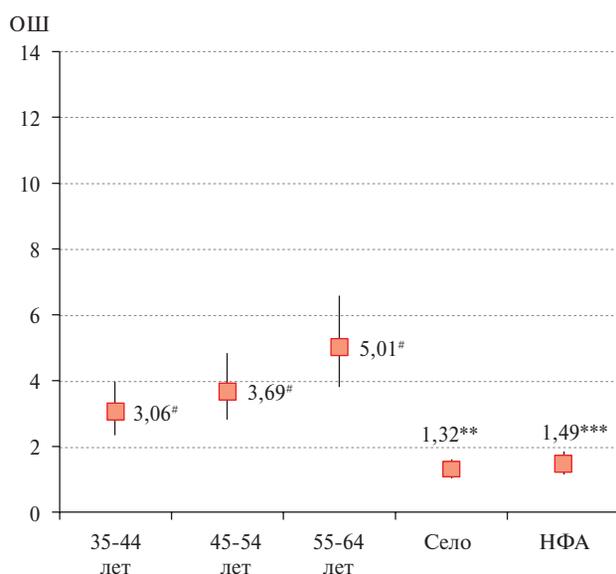


Рис. 3 Многофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у мужчин с поправкой на регионы и биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и ЩФ).
Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов.

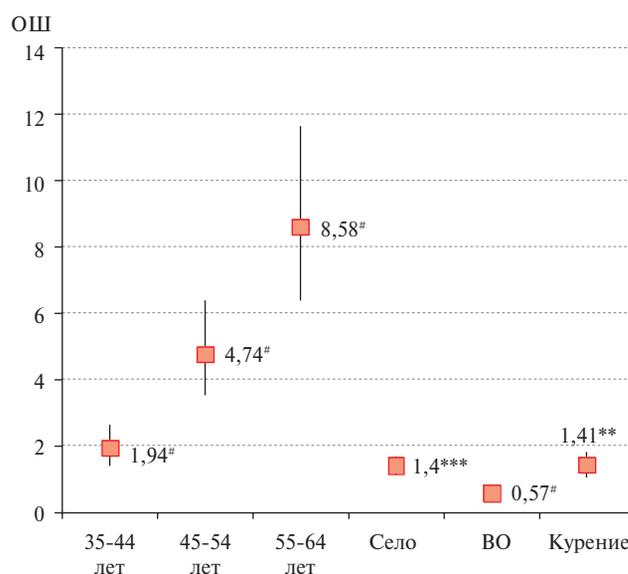


Рис. 4 Многофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у женщин с поправкой на регионы и биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и ЩФ).
Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; ВО — высшее образование, ОШ — отношение шансов.

Индекс FLI ≥ 60 не ассоциировался с курением в настоящее время (текущее) в обеих гендерных группах (рисунки 1, 2).

Многофакторный анализ ассоциаций высокого индекса FLI у мужчин и женщин позволил сформировать набор показателей с наиболее сильной связью: возраст, особенно у женщин после 55 лет (55-64 лет: мужчины — ОШ 5,01, 95% ДИ: 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) и женщины — ОШ 8,58, 95% ДИ: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), проживание в сельской местности: мужчины — ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) и женщины — ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). Индекс FLI ≥ 60 был значимо связан с НФА — ОШ 1,49, 95% ДИ: 1,18-1,87 ($p = 0,001$) у мужчин и текущим курением у женщин — ОШ 1,41, 95% ДИ: 1,07-1,84 ($p = 0,013$). Высшее образование у женщин сохраняло отрицательную связь с повышенным индексом FLI — ОШ 0,57, 95% ДИ: 0,47-0,69 ($p < 0,0001$) (рисунки 3, 4).

Обсуждение

В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени (FLI ≥ 60) составила 31,8%, в т.ч. у мужчин — 38,5% и женщин — 26,6% и значимо увеличивалась с возрастом, преобладая среди мужчин и сельских жителей. Кроме того, высокий индекс FLI у мужчин статистически значимо ассоциировался с НФА, а у женщин с курением. Высокий образовательный уровень у женщин обладал защитным действием по отношению к высокому индексу (FLI ≥ 60). Результаты исследования подтвердили данные, представленные Younossi ZM, et al. (2016), которые показа-

ли, что глобальная распространенность НАЖБП составляла 25,2%, с самой высокой распространенностью на Ближнем Востоке — 31,8% и в Южной Америке — 30,4% и самой низкой в Африке — 13,5%. В среднем, распространенность НАЖБП в Европе и Северной Америке составляла 23,7% и 24,1%, соответственно, и в Азии — 27,4% [5].

Исследования по изучению распространенности индекса FLI в зарубежных странах продемонстрировали, что показатель стеатоза печени варьирует от 20% в США и Германии до 33% во Франции [7]. Сравнение данных литературы показывает, что Россия относится к странам с высоким уровнем распространенности стеатоза печени ($>30\%$).

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности НАЖБП. Так, по данным Jianghua Zhou, et al. (2020), распространенность этого показателя в Китае выросла с 23,8% в 2000г до 32,9% в 2018г. Ученые прогнозируют, что к 2030г распространенность НАЖБП в китайской популяции составит около 314,58 млн случаев и будет самой большой в мире [20].

Как и в регионах РФ, Xu S, et al. (2013) показали, что НАЖБП чаще регистрировалась у мужчин, и увеличивалась с возрастом [21]. Следует заметить, что в большинстве проведенных исследований указывается, что распространенность НАЖБП среди мужчин выше, чем у женщин, что согласуется с нашими данными. Вместе с тем, исследователи не столь единодушны в оценке связи НАЖБП с полом. В некоторых зарубежных исследованиях сообщалось, что у женщин риск НАЖБП был выше, чем у мужчин [5]. Исследователи указывают, что

это может отражать как более высокую заболеваемость среди женщин, так и их высокую обращаемость за медицинской помощью. Однако надо отметить, что эти исследования не были эпидемиологическими. Еще одной из причин в половых различиях упоминается фактор распространенности умеренного потребления алкоголя среди мужчин и женщин, а также гормональный фактор (менопауза) после 45-50 лет у женщин [14, 22].

Проведенные когортные исследования в Иране (2009-2010гг и 2016-2017гг) продемонстрировали одинаково хорошую предсказательную способность индекса FLI в прогнозировании НАЖБП, как у мужчин: ОШ — 1,038, 95% ДИ: 1,029-1,047 ($p < 0,001$), так и у женщин: ОШ 1,032, 95% ДИ: 1,023-1,041 ($p < 0,001$) [23].

Большинство исследователей показывают связь НАЖБП с НФА. Так, в общей голландской популяции (Dutch Nutrition, 2011-2013гг) распространенность жировой дистрофии печени ($FLI \geq 60$), составляла 21,5%. Высокий индекс FLI отмечался у мужчин, старшей возрастной категории, курящих и менее физически активных [24].

В Роттердамском исследовании, была выявлена высокая распространенность НАЖБП (35,1%). Основными факторами риска НАЖБП являлись возраст, снижение ФА и курение [25]. Аналогичные данные были получены в исследовании ЭССЕ-РФ-2, где основными факторами высокого индекса FLI являлись возраст, НФА у мужчин и текущее курение у женщин.

Данные о связи НАЖБП с курением противоречивы. В крупном метаанализе (2018), были проанализированы данные из 20 наблюдательных исследований (9 поперечных, 6 исследований случай-контроль, 4 когортных исследований и 1 ретроспективное когортное исследование), которые показали связь распространенности НАЖБП не только при активном, но и пассивном курении. Однако авторы отмечают, что связь с текущим курением не была выявлена — ОШ 1,034, 95% ДИ 0,899-1,188 ($p = 0,642$) [26].

Популяционные исследования позволяют оценить различные социальные показатели, влияющие на здоровье населения. В 2015г китайские и американские исследователи провели анализ 21 популяционного исследования (7 в Восточной и 5 в Южной Азии, 3 на Ближнем Востоке, 6 в Европе) о связи распространенности НАЖБП с экономическим положением в стране. Проведенный анализ показал, что глобальная распространенность НАЖБП положительно коррелировала с высоким национальным доходом на душу населения ($r = 0,478$, $p = 0,028$). В Европе отмечалась более высокая распространенность НАЖБП (28,0%), чем на Ближнем Востоке (12,9%, $p = 0,009$) и Восточной Азии (19,2%, $p = 0,0083$). Среди мужчин НАЖБП была бо-

лее распространена, чем среди женщин ($p = 0,019$), особенно в Европе ($p = 0,013$). Кроме того, распространенность НАЖБП среди мужчин и среди респондентов, проживающих в сельской местности, коррелировала с экономическим статусом ($r = 0,572$, $p = 0,026$ и $r = 0,739$, $p = 0,006$, соответственно). Распространенность НАЖБП, в странах с высоким доходом на душу населения (< 10 тыс. долларов США), в городах была выше, чем в сельской местности (12,6%, $p = 0,014$) [27, 28].

В Китайском исследовании (2020), распространенность НАЖБП была тесно связана с социально-экономическим уровнем. Интересно, по мнению авторов, если доход увеличивается без повышения уровня образования и осведомленности о здоровье, распространенность НАЖБП будет расти [29].

В Американской работе (NHANES 2017-2018гг) было продемонстрировано, что распространенность НАЖБП была ниже у физически активных респондентов (≥ 600 MET мин/нед.) (ОШ: 0,71, $p = 0,043$), а более высокое образование (колледж или выше) (0,65, $p = 0,034$), но не доход, снижал риск развития НАЖБП [30]. В исследовании ЭССЕ-РФ-2, высшее образование также обладало защитным действием, а уровень дохода не был связан с высоким индексом FLI.

В геномном и эпидемиологическом исследовании риска атеросклероза в сельских районах среди корейского населения в целом (KoGES-ARIRANG 2008-2011гг), распространенность более высокого FLI (≥ 60) значительно чаще ($p < 0,0001$) отмечалась у мужчин, среди курящих в настоящее время и не выполняющих регулярную физическую нагрузку [31].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не проводилась лучевая диагностика, в частности УЗИ печени, которая могла бы подтвердить признаки НАЖБП.

Заключение

Индекс стеатоза печени ($FLI \geq 60$) выявлен у 31,8% населения. Высокий индекс чаще регистрируется у мужчин, статистически значимо ассоциируется с возрастом, проживанием в сельской местности, с текущим курением у женщин и НФА у мужчин. Высшее образование у женщин обладало защитным (отрицательная связь) действием по отношению к высокому индексу $FLI \geq 60$. Отмечены достоверные региональные различия распространенности НАЖБП.

Учитывая увеличивающуюся распространенность НАЖБП, ее связь со многими заболеваниями и состояниями, различные взгляды на причины, диагностику и даже термин (НАЖБП или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени) а также отсутствие эпидемиологических знаний о жировой болезни печени в России, исследование в этой области будет продолжено.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-2)" (№ государственной регистрации АААА-А17-117070760036-6).

Литература/References

- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российского гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Russ J Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216-53. (In Russ.) Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, et al. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Russ J Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880-8. (In Russ.) Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):880-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-14.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8. (In Russ.) Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Hepatology*. 2018;69:896-904. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- Blinov DV. Non-alcoholic fatty liver disease outcomes funnel. *Russ J FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya /PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2015;3:14-9. (In Russ.) Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;8(3):14-9. doi:10.17749/2070-4909.2015.8.3.014-019.
- Korobka VL, Kostykin MY, Passetchnikov VD, et al. Prioritization for liver transplantation. *Russ J of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(3):26-35. (In Russ.) Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пасечников В.Д. и др. Определение приоритетности в выборе пациентов из листа ожидания для трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(3):26-35. doi:10.15825/1995-1191-2020-3-26-35.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russ J of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;23(2):8-34. (In Russ.) Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;23(2):8-34. doi:10.15825/1995-1191-2010-2-8-34.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- NAFLD in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists (third version). Russian Scientific Medical Society of Therapists. Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Russ J Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;185(1):1-47. (In Russ.) НАЖБП у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов (третья версия). Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):1-47. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в Российской популяции 25-64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Tkachev AV, Tarasov GN, Groshilin VS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatients in Rostov-on-Don: Regional results of the DIREG-2 study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(8):59-66. (In Russ.) Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошилилин В.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59-66. doi:10.17116/terarkh20168859-66.
- Nosov AE, Zenina MT, Gorbushina OYu, et al. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting

- non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(8):883-9. (In Russ.) Носов А. Е., Зенина М. Т., Горбушина О. Ю. и др. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):883-9. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200973.
16. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 17. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
 18. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. 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;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 исследований. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
 19. Balanova YuA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, et al. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in public health practice at the regional level. Guidelines edited by Boytsov SA. М.: Media Sfera, 2016; p. 111. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией Бойцова С.А. М: Медиа Сфера, 2016. с. 111. doi:10.17116/profmed2016metod01.
 20. Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological Features of NAFLD From 1999 to 2018 in China. *Hepatology*. 2020;71(5):1851-64. doi:10.1002/hep.31150.
 21. Xu C, Yu C, Ma H, et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1299-304. doi:10.1038/ajg.2013.104.
 22. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease *World Hepatology*. 2014;6(5):274-83. doi:10.4254/wjh.v6.i5.
 23. Motamed N, Faraji AH, Khonsari MR, et al. Fatty liver index (FLI) and prediction of new cases of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study of northern Iran. *Clin Nutr*. 2020;39:468-74. doi:10.1016/j.clnu.2019.02.024.
 24. Rietman A, Sluik D, Feskens EJM, et al. Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:117-23. doi:10.1038/ejcn.2017.148.
 25. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:807-50. doi:10.1007/s10654-017-0321-4.
 26. Rezayat AA, Moghadam MD, Nour MG, et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2018;6:1-12. doi:10.1177/2050312117745223.
 27. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Economy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3194-202. doi:10.1007/s10620-015-3728-3.
 28. Nikonov EL, Aksenov VA. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Preventive Medicine*. 2018;21(3):62-9. (In Russ.) Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018;3:62-9. doi:10.17116/profmed201831262.
 29. Hu W, Liu Z, Hao HR, et al. Correlation between income and non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(6):561-6. doi:10.1016/j.ando.2020.07.1109.
 30. Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*. 2022;75(6):1491-1506. doi:10.1002/hep.32207.
 31. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. *PLoS ONE*. 2015;10:11:e0143560. doi:10.1371/journal.pone.0143560.

Предварительные результаты реализации программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад

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

¹Центральная дирекция здравоохранения — филиал ОАО "РЖД". Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России. Москва; ³ФГУП "Всероссийский научно-исследовательский институт гигиены транспорта" Роспотребнадзора. Москва; ⁴ГБУ "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента" Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; ⁵ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ⁶ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Корпоративные программы здоровья являются распространенным мероприятием по первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний.

Цель. Изучение первых результатов реализации Целевой комплексной программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения и раннему выявлению онкологических заболеваний у работников ОАО "РЖД" на период 2019-2023гг.

Материал и методы. В исследовании использован опрос работников локомотивных бригад (РЛБ), который проводился дважды: летом 2018г и в феврале-марте 2021г. Анкетирование проводилось с применением специально разработанного опросника, учитывающего состояние здоровья машинистов и их помощников, производственные и непроизводственные факторы риска. В 2018г было собрано 10476 анкет (>7% работников), а в 2021г — 14403 анкеты (>10% работников). Возрастная структура по железным дорогам не изменилась, что позволило проанализировать частоту встречаемости факторов риска в динамике.

Результаты. В целом по ОАО "РЖД" снизилось упоминание РЛБ мешающего воздействия шумового фактора, некомфортной температуры и нежелательных запахов в кабине машинистов. Число курильщиков на Юго-Восточной железной дороге за исследуемый период времени достоверно увеличилось. Число лиц, употребляющих недостаточное количество овощей и фруктов, возросло на Дальневосточной, Западно-Сибирской, Красноярской и Приволжской железных дорогах. Частота питания работников в ресторанах "фаст-фуд" возросла на Юго-Восточной железной дороге. Число лиц, имеющих хорошую приверженность основ-

ным принципам здорового образа жизни, возросло на Восточно-Сибирской, Забайкальской, Западно-Сибирской, Куйбышевской, Октябрьской, Свердловской, Северо-Кавказской и Южно-Уральской железных дорогах.

Заключение. Проведенное исследование показало эффективность начального этапа реализации корпоративной программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у РЛБ. Выявлена неоднородность результатов по разным железным дорогам.

Ключевые слова: железнодорожный, корпоративные программы здоровья, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/06-2022

Рецензия получена 08/06-2022

Принята к публикации 01/07-2022



Для цитирования: Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Панкова В. Б., Вильк М. Ф., Попова И. А., Гуревич К. Г., Драпкина О. М. Предварительные результаты реализации программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3307. doi:10.15829/1728-8800-2022-3307. EDN TPZGMW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kigurevich@mail.ru

Тел.: +7 (926) 521-86-12

[Жидкова Е. А. — к.м.н., руководитель, преподаватель, ORCID: 0000-0002-6831-9486, Гутор Е. М. — начальник отдела медицинской безопасности движения поездов и производственной медицины, ORCID: 0000-0001-5725-5918, Панкова В. Б. — д.м.н., профессор, зав. отделением, ORCID: 0000-0002-3035-4710, Вильк М. Ф. — д.м.н., профессор, начальник отдела клинико-физиологических исследований, ORCID: 0000-0001-7103-2905, Попова И. А. — к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0002-6899-9012, Гуревич К. Г.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-7603-6064, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Preliminary results of the implementation of the program to reduce morbidity and prevent mortality from diseases of the circulatory system in workers of locomotive crews

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

¹Central Directorate of Healthcare — a branch of JSC "Russian Railways". Moscow; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow; ³All-Russian Research Institute of Transport Hygiene. Moscow; ⁴Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Health of Moscow. Moscow; ⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow; ⁶National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Corporate health programs are a common measure for the primary and secondary prevention of chronic non-communicable diseases.

Aim. To study the first implementation results of a Targeted comprehensive program to reduce morbidity and prevent mortality from circulatory system diseases and early cancer detection in employees of JSC "Russian Railways" for the period from 2019 to 2023.

Material and methods. The study used a survey of employees of locomotive crews (RLC), which was conducted twice: in the summer of 2018 and February-March 2021. The survey was conducted using a specially designed questionnaire that takes into account the health status of drivers and their assistants, production, and non-production risk factors. In 2018, 10476 questionnaires were collected (>7% of employees), and in 2021 — 14403 questionnaires (>10% of employees). The age structure of railways has not changed, which made it possible to analyze the frequency of occurrence of risk factors in dynamics.

Results. In general, the mention of the RLC of the interfering effect of the noise factor, uncomfortable temperature, and undesirable odors in the driver's cabin decreased for JSC "Russian Railways". The number of smokers on the South-Eastern Railway significantly increased during the study period. The number of people consuming insufficient amounts of vegetables and fruits has increased on the Far Eastern, West Siberian, Krasnoyarsk, and Volga railways. The frequency of workers' meals at fast food restaurants has increased on the Southeastern Railway. The number of people with a good commitment to the basic principles of a healthy lifestyle has increased on the East Siberian, Trans-Baikal, West Siberian, Kuibyshev, Oktyabrskaya, Sverdlovsk, North Caucasian, and South Ural railways.

Conclusion. The conducted research has shown the effectiveness of the initial stage of the implementation of the corporate program to reduce morbidity and prevent mortality from diseases of the circulatory system in RLC. The heterogeneity of the results for different railways was revealed.

Keywords: railway, corporate health programs, prevention, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Zhidkova E. A. ORCID: 0000-0002-6831-9486, Gutor E. M. ORCID: 0000-0001-5725-5918, Pankova V. B. ORCID: 0000-0002-3035-4710, Vilks M. F. ORCID: 0000-0001-7103-2905, Popova I. A. ORCID: 0000-0002-6899-9012, Gurevich K. G. * ORCID: 0000-0002-7603-6064, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: kgurevich@mail.ru

Received: 02/06-2022

Revision Received: 08/06-2022

Accepted: 01/07-2022

For citation: Zhidkova E. A., Gutor E. M., Pankova V. B., Vilks M. F., Popova I. A., Gurevich K. G., Drapkina O. M. Preliminary results of the implementation of the program to reduce morbidity and prevent mortality from diseases of the circulatory system in workers of locomotive crews. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3307. doi:10.15829/1728-8800-2022-3307. EDN TPZGMW

ЗВУТ — заболевания с временной утратой трудоспособности, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМТ — индекс массы тела, РЖД — Российские железные дороги, РЛБ — работники локомотивных бригад, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Корпоративные программы здоровья используются для профилактики ряда хронических неинфекционных заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Показана эффективность начального этапа реализации корпоративных программ в ОАО "РЖД",
- Результаты реализации различаются по железным дорогам.

Key messages

What is already known about the subject?

- Corporate health programs are used to prevent several chronic non-communicable diseases.

What might this study add?

- The effectiveness of the initial stage of the implementation of corporate programs in JSC "Russian Railways" is shown,
- The results of implementation differ by railways.

Введение

Корпоративные программы здоровья являются распространенным мероприятием по первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь — ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Эти программы позволяют повышать эффективность воздействия на составляющие здорового образа жизни

(ЗОЖ) работников. В конечном итоге реализация подобных программ снижает кадровые риски по причине предотвращаемых заболеваний [1, 2]. Корпоративные программы здоровья являются элементом социальной защиты работников и способны повышать привлекательность работодателя [3, 4].

Корпоративные программы здоровья широко развиваются в России [5]. Принято считать, что наи-

Таблица 1

Частота производственных ФР (%) у РЛБ в 2021г и изменение (%) с 2018 по 2021гг

| Железная дорога | Частота в 2021г | | | | Изменение частот с 2018 по 2021гг | | | | |
|--|-----------------|----------------|--|----------------------------|-----------------------------------|----------------|--|----------------------------|--|
| | Шумовой фактор | Общая вибрация | Низкая температура зимой и/или высокая летом | Неприятные запахи в кабине | Шумовой фактор | Общая вибрация | Низкая температура зимой и/или высокая летом | Неприятные запахи в кабине | |
| Восточно-Сибирская | 53,33 | 62,48 | 68,70 | 53,56 | -6,94 | -1,06 | -2,07 | 2,54 | |
| Горьковская | 43,83 | 52,60 | 59,93 | 40,80 | -11,62 | -2,85 | -19,00 | -7,26 | |
| Дальневосточная | 56,28 | 50,79 | 64,85 | 47,35 | -5,98 | -9,59 | -8,42 | -6,74 | |
| Забайкальская | 45,98 | 50,88 | 66,94 | 52,40 | 3,44 | 4,61 | 3,66 | 22,70 | |
| Западно-Сибирская | 56,84 | 69,39 | 63,95 | 50,36 | 5,42 | 18,25 | -4,14 | 5,49 | |
| Красноярская | 48,89 | 52,63 | 47,90 | 35,02 | -14,67 | -11,21 | -27,17 | -17,03 | |
| Куйбышевская | 48,50 | 58,49 | 53,88 | 46,94 | -11,67 | -1,68 | -21,64 | -6,68 | |
| Московская (и Калининградская) | 33,45 | 47,04 | 38,57 | 32,03 | -16,90 | -7,57 | -31,08 | -12,51 | |
| Октябрьская | 39,61 | 49,81 | 52,80 | 46,59 | -12,00 | -1,44 | -17,95 | 2,36 | |
| Приволжская | 43,93 | 58,67 | 54,02 | 33,78 | -16,70 | -6,71 | -22,96 | -23,69 | |
| Свердловская | 53,70 | 48,43 | 57,87 | 45,28 | -2,38 | -7,29 | -10,01 | -3,38 | |
| Северная | 62,15 | 67,80 | 63,72 | 49,92 | -8,20 | -6,59 | -15,05 | -11,48 | |
| Северо-Кавказская | 43,86 | 46,82 | 54,99 | 43,75 | -5,81 | -7,98 | -22,67 | 1,70 | |
| Юго-Восточная | 44,15 | 45,89 | 58,88 | 37,49 | -17,57 | -14,67 | -19,77 | -7,75 | |
| Южно-Уральская | 50,27 | 47,33 | 56,93 | 42,67 | -4,94 | -8,61 | -7,60 | -3,58 | |
| p (достоверность изменений в целом по РЖД за 2 года) | | | | | 0,006 | 0,13 | 0,00000 | 0,0001 | |

более развиты корпоративные программы здравоохранения в США [6]. Сообщается о положительных экономических эффектах для работодателя от реализации подобных программ [7].

В ОАО "РЖД" (Российские железные дороги) в настоящее время трудится порядка 700 тыс. человек различных специальностей. Однако основной категорией работников являются машинисты и их помощники, непосредственно осуществляющие железнодорожное движение. Всего в отрасли трудится >100 тыс. работников локомотивных бригад (РЛБ). Для данной категории характерно сочетанное воздействие производственных и непроизводственных факторов риска (ФР) [8, 9]. При этом приоритет охраны здоровья работников, особенно машинистов и их помощников, является одной из социальных задач ОАО "РЖД" [10]. В ОАО "РЖД" существует множество корпоративных программ охраны здоровья, показавших свою эффективность на отдельных железных дорогах [11-13]. С января 2019г в ОАО "РЖД" вступила в силу новая Целевая комплексная программа по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения и раннему выявлению онкологических заболеваний у работников ОАО "РЖД" (далее — Целевая комплексная программа) на период 2019-2023гг.

Цель настоящего исследования — изучение первых результатов реализации Целевой комплексной программы.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и одо-

брено решениями межвузовского комитета по этике (протоколы № 05-18 от 24.05.2018, № 07-19 от 18.07.2019 и № 09-21 от 21.10.2021).

Основу исследований составил опрос РЛБ, который проводился дважды: летом 2018г и в феврале-марте 2021г. Опрос 2018г был основой разработки Целевой комплексной программы. Реализация данной программы начата 01.01.2019г. Результаты опроса 2021г отражают изменения, произошедшие за два года реализации Целевой комплексной программы (2019г и 2020г). Отклик респондентов составил 92,3% в 2018г и 91,8% в 2021г.

Для отбора респондентов использована квотная выборка. Квотирование осуществлялось по следующим признакам: территориальная принадлежность, функциональные филиалы, возраст. Данные прошли процедуру "взвешивания" (численность работников железных дорог, функциональных филиалов, разных возрастных категорий).

Анкетирование проводилось с использованием специально разработанного опросника, в котором учитывались состояние здоровья машинистов и их помощников, производственные и непроизводственные ФР. Детально данная анкета описана ранее [14]. Для анализа использованы следующие литературные источники:

— приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда"; распоряжение ОАО "РЖД" от 21.12.2009 № 2631р и приказ Минтранса России от 19.10.2020 № 428 "Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных (при поступлении на работу) и периодических (в течение трудовой деятельности) медицинских осмотров на железнодорожном транспорте"

Таблица 2

Частота поведенческих ФР у РЛБ (%) в 2021г и ее изменение (%) с 2018 по 2021гг

| Железная дорога | Частота 2021г | | | | | | | Изменение частот с 2018 по 2021гг | | | | | | |
|--|---------------|---------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| | Курение | Избыточное потребление алкоголя | Недостаточное потребление овощей и фруктов | Употребление полуфабрикатов | Питание в ресторанах фаст-фуд | Чрезмерное употребление соли в пищу | Гиподинамия | Курение | Избыточное потребление алкоголя | Недостаточное потребление овощей и фруктов | Употребление полуфабрикатов | Питание в ресторанах фаст-фуд | Чрезмерное употребление соли в пищу | Гиподинамия |
| Восточно-Сибирская | 30,07 | 59,55 | 33,35 | 82,58 | 45,70 | 39,84 | 49,84 | -4,13 | -4,22 | -7,17 | -5,23 | -14,23 | -7,11 | -6,48 |
| Горьковская | 30,07 | 57,14 | 22,79 | 78,25 | 40,69 | 37,30 | 50,82 | -6,16 | -2,56 | -5,68 | -5,67 | -10,70 | -9,28 | -6,85 |
| Дальневосточная | 29,74 | 53,78 | 37,37 | 81,62 | 41,15 | 39,17 | 49,51 | -4,85 | -0,62 | 4,35 | -2,03 | -16,40 | -7,69 | -16,53 |
| Забайкальская | 34,50 | 50,04 | 30,81 | 78,59 | 37,16 | 33,02 | 43,30 | -5,65 | -7,72 | -11,43 | -6,34 | -14,93 | -8,17 | -17,60 |
| Западно-Сибирская | 24,74 | 54,45 | 37,40 | 73,11 | 41,25 | 38,10 | 49,54 | -7,60 | -6,38 | 10,76 | -8,66 | -6,76 | -11,90 | -6,02 |
| Красноярская | 31,89 | 51,81 | 39,84 | 75,39 | 47,24 | 40,37 | 58,21 | -4,55 | -17,78 | 11,35 | -8,17 | 1,21 | -4,56 | 7,25 |
| Куйбышевская | 31,28 | 53,55 | 20,72 | 74,80 | 42,05 | 37,00 | 52,23 | -3,89 | -10,42 | -6,35 | -10,89 | -7,43 | -6,10 | -7,94 |
| Московская (и Калининградская) | 30,63 | 52,64 | 26,55 | 76,90 | 53,01 | 50,02 | 53,57 | -9,37 | -7,50 | -4,66 | -3,95 | -2,31 | -0,05 | -3,17 |
| Октябрьская | 30,11 | 56,42 | 17,78 | 74,63 | 46,31 | 42,84 | 47,65 | -7,11 | -8,03 | -16,35 | -8,72 | -12,55 | -1,63 | -3,48 |
| Приволжская | 36,13 | 54,55 | 30,46 | 76,78 | 48,02 | 38,79 | 54,78 | -0,78 | -1,34 | 9,55 | -8,11 | -2,95 | 0,30 | -8,14 |
| Свердловская | 32,50 | 54,07 | 22,31 | 76,39 | 40,19 | 38,52 | 47,04 | -7,16 | -10,41 | -10,17 | -8,77 | -12,12 | -1,87 | -15,98 |
| Северная | 32,77 | 61,19 | 23,65 | 82,83 | 40,37 | 41,72 | 53,60 | -4,07 | -9,86 | -6,00 | -1,91 | -12,44 | -1,61 | -11,84 |
| Северо-Кавказская | 26,88 | 37,43 | 21,06 | 63,64 | 36,57 | 32,58 | 48,80 | -11,10 | -19,21 | -1,15 | -14,15 | -9,42 | -12,49 | -14,41 |
| Юго-Восточная | 36,92 | 59,07 | 28,33 | 76,98 | 52,34 | 44,80 | 53,49 | 4,44 | 2,46 | 1,65 | -1,67 | 10,58 | -0,68 | -3,35 |
| Южно-Уральская | 28,40 | 60,27 | 30,93 | 71,87 | 38,67 | 32,67 | 52,87 | -4,14 | -5,18 | -23,18 | -13,32 | -7,03 | -5,90 | -8,74 |
| р (достоверность изменений в целом по РЖД за 2 года) | | | | | | | | 0,035 | 0,01186 | 0,001 | 0,006 | 0,0055 | 0,051 | 0,027 |

Примечание: РЖД — Российские железные дороги.

как нормативные документы, определяющие условия труда и профессиональные вредности для машинистов;

— инструмент STEPS (The WHO STEPwise approach to Surveillance — поэтапный мониторинг ФР Всемирной организацией здравоохранения), разработанный для мониторинга ФР развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), адаптированный для России [15];

— разработанные ранее анкеты для оценки производственных и поведенческих ФР среди водителей городского пассажирского транспорта [16, 17].

В 2018 г было собрано 10476 анкет (>7% работников), а в 2021г — 14403 анкеты (>10% работников). Анкетирование проводилось по всем железным дорогам России, депо; процентное представительство железных дорог не изменилось. В 2021г опрашивались только мужчины, т.к. законодательно в 2018г женщины не могли работать машинистами или их помощниками. Средний возраст опрошенных в 2018г составил 35,8±9,3 лет, а в 2021г — 33,9±10,7 лет. Возрастная структура по железным дорогам не изменилась, что позволило проводить исследование частоты ФР в динамике.

Учитывались следующие поведенческие ФР на основании инструмента: курение, употребление алкоголя, физическая активность, характер питания.

Для оценки приверженности ЗОЖ учитывали рекомендации Всемирной организации здравоохранения и отечественные публикации. Высокий уровень приверженности ЗОЖ характеризовался:

- отсутствием курения;
- достаточным потреблением овощей и фруктов (≥400 г/сут.);
- неупотреблением соленой пищи и отсутствием привычки досаливать пищу;

- отсутствием гиподинамии (≥150 мин в нед. для умеренной нагрузки, ≥75 мин в нед. для интенсивной нагрузки);
- употреблением алкоголя не чаще нескольких раз в нед., в дозе <168 г в пересчете на спирт.

Удовлетворительный уровень приверженности ЗОЖ характеризовался отсутствием курения вне зависимости от других компонентов. Низкий уровень приверженности ЗОЖ предполагал наличие курения.

Данные последнего медицинского осмотра о росте и весе РЛБ использовались для расчета индекса массы тела (ИМТ).

Целевая комплексная программа была разработана с целью снижения заболеваемости, инвалидизации и смертности работников ОАО "РЖД" от ХНИЗ. В ней предусмотрены следующие основные задачи: создание системы мониторинга ФР ХНИЗ; формирование установок на ЗОЖ и воздействие на модифицируемые ФР у работников ОАО "РЖД"; совершенствование системы диспансеризации работников ОАО "РЖД"; повышение эффективности технологий первичной, вторичной, третичной профилактики, а также реабилитации лиц с выявленными ХНИЗ и/или высоким риском их развития. Предложены следующие основные мероприятия: совершенствование методов диагностики, в т.ч. раннего выявления ХНИЗ; повышение доступности и качества медицинской помощи (в т.ч. за счет использования телемедицинских технологий) лицам с выявленными ХНИЗ и/или высоким риском их развития; внедрение новых медицинских технологий; совершенствование материально-технической базы НУЗ ОАО "РЖД"; участие в региональных мероприятиях по формированию ЗОЖ и подобных им; обучение медицинских работников НУЗ ОАО "РЖД" по проблеме профилактики ХНИЗ; издание информационно-методических материалов.

Таблица 3

Частота интегральных показателей здоровья у РЛБ (%) в 2021г и ее изменение (%) с 2018 по 2021гг

| Железная дорога | Частота 2021г | | Изменение частот с 2018 по 2021гг | |
|--|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| | Хорошая приверженность ЗОЖ | ИМТ >25 кг/м ² | Внепланово обращались к врачу | Хорошая приверженность ЗОЖ |
| Восточно-Сибирская | 17,42 | 54,92 | 27,38 | 8,73 |
| Горьковская | 11,75 | 56,67 | 44,42 | 3,80 |
| Дальневосточная | 8,38 | 54,21 | 27,76 | -5,14 |
| Забайкальская | 16,41 | 61,73 | 23,99 | 5,51 |
| Западно-Сибирская | 14,74 | 69,59 | 42,03 | 7,62 |
| Красноярская | 4,61 | 55,14 | 34,81 | -4,71 |
| Куйбышевская | 15,20 | 56,70 | 38,83 | 5,89 |
| Московская (и Калининградская) | 3,10 | 65,42 | 44,09 | -3,71 |
| Октябрьская | 15,37 | 57,35 | 40,26 | 9,31 |
| Приволжская | 13,22 | 52,69 | 38,36 | 2,68 |
| Свердловская | 13,61 | 58,06 | 36,67 | 5,70 |
| Северная | 7,17 | 57,90 | 53,81 | -2,83 |
| Северо-Кавказская | 16,88 | 58,55 | 32,42 | 7,94 |
| Юго-Восточная | 3,02 | 54,85 | 33,60 | -5,10 |
| Южно-Уральская | 18,13 | 57,60 | 39,33 | 8,26 |
| р (достоверность изменений в целом по РЖД за 2 года) | | | | 0,01 |

Примечание: ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИМТ — индекс массы тела, РЖД — Российские железные дороги.

В структурных подразделениях ОАО "РЖД" открываются комнаты эмоциональной разгрузки (в настоящее время функционируют 33 комнаты). В ЧУЗ "РЖД-Медицина" функционируют школы здоровья (10 междисциплинарных тем), проводятся мастер-классы, лекции по санитарно-профилактическому просвещению, работают кабинеты общественного здоровья. Для работников компании организуются выездные кабинеты здоровья, где можно получить консультацию медицинского работника, не покидая рабочего места. Кроме того, регулярно проводятся конференции, встречи и прямые эфиры с врачами, где обсуждаются актуальные темы, интересующие работников компании. Разработано 20 информационных материалов по анализируемому поведенческим ФР. Материалы транслируются через основные каналы коммуникации: передача информации через кадровые службы, рассылка по корпоративной почте, публикация на сервисном портале работника ОАО "РЖД" и в мессенджерах.

Сравнение проводилось в программах Excel и Statistica с использованием метода χ^2 . За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты

На Забайкальской и Западно-Сибирской железных дорогах за 2 года возросла частота упоминания производственных ФР РЛБ (таблица 1). Однако в целом по РЖД снизилось упоминание РЛБ мешающего воздействия шумового фактора, некомфортной температуры и нежелательных запахов в кабине машинистов. Частота упоминания наличия общей вибрации не изменилась.

Число курильщиков на Юго-Восточной железной дороге за исследуемый период времени достоверно увеличилось (таблица 2). Достоверно не изменилось число курящих на Приволжской и Куйбышевской железных дорогах. По остальным железным дорогам и в целом по ОАО "РЖД" число курильщиков снизилось.

Число лиц, избыточно потребляющих алкоголь, не изменилось на Горьковской, Дальневосточной, Приволжской и Юго-Восточной железных дорогах. По остальным железным дорогам и в целом по ОАО "РЖД" данный показатель снизился.

Число лиц, употребляющих недостаточное количество овощей и фруктов, возросло на Дальневосточной, Западно-Сибирской, Красноярской и Приволжской железных дорогах. Данный показатель не изменился у работников Северо-Кавказской и Юго-Восточной железных дорог. В наибольшей степени позитивные изменения отмечены на Южно-Уральской железной дороге. В целом данный показатель улучшился для всех работников ОАО "РЖД".

Употребление полуфабрикатов не изменилось у работников Дальневосточной, Московской, Северной и Юго-Восточной железных дорог. В целом данный показатель улучшился на всей сети железных дорог.

Частота питания работников в ресторанах "фаст-фуд" возросла на Юго-Восточной железной дороге. Данный показатель не изменился на Крас-

ноярской, Московской, Приволжской железных дорогах. На остальных железных дорогах и в целом по сети число работников, питающихся в сети "фаст-фуд", снизилось.

Потребление соли в пищу не изменилось на Московской, Октябрьской, Приволжской, Свердловской, Северной, Юго-Восточной железных дорогах. В целом по сети выявлена тенденция к уменьшению числа лиц, избыточно употребляющих соль в пищу.

Частота признаков гиподинамии возросла на Красноярской железной дороге. Данный показатель достоверно не изменился у работников Московской, Октябрьской и Юго-Восточных железных дорог. В целом число лиц с признаками гиподинамии по ОАО "РЖД" снизилось.

Если оценивать изменения за 2 года, то наилучшим образом ситуация выглядит у работников Юго-Восточной железной дороги: из 7 анализируемых показателей 5 не изменились, 1 ухудшился. На Приволжской железной дороге не изменились 4 показателя и 1 ухудшился. На Московской железной дороге не изменились 4 показателя. На Красноярской железной дороге ухудшились 2 показателя и 1 показатель не изменился. На Дальневосточной железной дороге 1 показатель ухудшился, 2 показателя не изменились.

Число лиц, имеющих хорошую приверженность основным принципам ЗОЖ, возросло на Восточно-Сибирской, Забайкальской, Западно-Сибирской, Куйбышевской, Октябрьской, Свердловской, Северо-Кавказской и Южно-Уральской железных дорогах (таблица 3). Данный показатель снизился у работников Дальневосточной, Красноярской, Московской, Юго-Восточной железных дорог. В целом по ОАО "РЖД" отмечены позитивные изменения данного показателя.

Число лиц с ИМТ >25 кг/м² выросло на Забайкальской, Западно-Сибирской и Юго-Восточной железных дорогах. В целом по ОАО "РЖД" частота лиц с ИМТ >25 кг/м² не изменилась.

Чаще внепланово стали обращаться к врачу работники Горьковской, Западно-Сибирской и Юго-Восточной железных дорог. В целом по ОАО "РЖД" данный показатель не изменился. При этом отметим, что исследование 2021г проведено до официального начала эпидемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) на территории РФ.

Из проанализированных железных дорог, лишь на Юго-Восточной выявлена отрицательная динамика как по отдельным составляющим ЗОЖ, так и по интегральным показателям здоровья. На Забайкальской и Западно-Сибирской железных дорогах отмечено ухудшение условий труда работников, которое могло привести к увеличению числа лиц с ИМТ >25 кг/м² и росту числа внеплановых обращений к врачу. Однако вопрос о существовании подобной взаимосвязи нуждается в дальнейшем изучении.

Обсуждение

Проведенное исследование показало положительную тенденцию изменения распространенности производственных ФР среди работников ОАО "РЖД". Это может быть связано с проводимой модернизацией локомотивного парка, рельсовых путей и т.д. [18-20]. В целом по ОАО "РЖД" частота производственных ФР снизилась. По мнению РЛБ, на двух железных дорогах (Забайкальской и Западно-Сибирской) частота производственных ФР возросла, однако, по данным дирекции тяги ОАО "РЖД", специальная оценка условий труда не подтверждает данный факт. Вероятно, выявленные изменения связаны с субъективным мнением работников и/или с возрастанием интенсивности движения по данным дорогам.

Результаты анализа показали, что реализуемая Целевая комплексная программа позволяет снизить распространенность поведенческих ФР. Однако эффективности по показателям заболеваемости сотрудников в исследовании не было получено. Между тем, для работодателя основной позитивный экономический эффект достигается за счет снижения числа случаев заболеваний с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) (уменьшение сумм выплат по листкам нетрудоспособности) и за счет продолжительности ЗВУТ (увеличение производительности труда) [21]. Следует иметь в виду, что данное исследование охватывало 2-летний период наблюдения, между тем, как по данным литературы, экономический эффект может быть достигнут не ранее, чем через 5 лет после начала реализации корпоративных программ здоровья [22, 23]. Также отметим, что ряд западных исследователей отмечает, что компонент управления ЗОЖ в подобных программах обязательно помогает работодателю получать экономический эффект [24].

С нашей точки зрения, основным звеном в обеспечении профессионального долголетия работников Компании является проведение диспансеризации работников ОАО "РЖД". Всего в 2021г прошли диспансеризацию $>647,8$ тыс. работников ОАО "РЖД", при этом охват диспансеризацией составил 98,8% (2020г — 93,3%). Показателем эффективности созданной в Компании системы охраны здоровья работников является тенденция мониторинга заболеваемости с временной утратой трудоспособности. В 2021г показатель заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников ОАО "РЖД" с учетом заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 составил 53,2 случая/100 работников (2020г — 59,8/100), или 732,8 сут./100 работников (2020г — 793,3/100).

Из литературы известно, что у работников рельсового транспорта основными предотвращаемыми заболеваниями являются сердечно-сосудистые [25, 26]. Известно также, что именно сердечно-сосудистые заболевания наиболее легко поддаются профилактике за счет корпоративных программ здоровья [27].

Имеется позитивный опыт реализации подобных программ для работников рельсовых компаний в Японии [28], Франции [29], США [30], Польше [26], Австралии [31]. Однако существующие программы крайне разнородны, что не позволяет провести мета-анализ их эффективности [32].

К сожалению, начавшая с 2020г пандемия COVID-19 заставила сместить приоритеты профилактической деятельности медицинской дирекции ОАО "РЖД" в сторону профилактики коронавирусной инфекции. Из литературы известно [33], что в условиях пандемии в целом приверженность ЗОЖ среди населения снизилась. По сути, из-за внешних причин, корпоративная программа здоровья ОАО "РЖД" была редуцирована, несмотря на первые позитивные достигнутые результаты. Возможно, с пандемией связан рост внепланового обращения РЛБ за медицинской помощью, который был выявлен в ряде железных дорог.

Ограничения исследования. Данное исследование представляет собой результаты сравнения двух кросс-секционных опросов РЛБ. Хотя исследования проводились на одних и тех же железных дорогах и в одних и тех же депо по одним и тем же опросникам, нельзя исключить "смещения" выборки, несмотря на отсутствие различий по возрасту работающих и по процентному представительству сотрудников разных регионов. Как в любом подобном исследовании, оста-

ется вероятность субъективного характера ответов на вопросы анкеты. При этом правдивость полученных ответов невозможно подтвердить объективными данными.

В 2018г исследование дополнялось результатами клинико-инструментальных исследований. Использовались данные биохимического анализа крови, полученные на последней врачебно-экспертной комиссии, результаты измерения частоты пульса и величин артериального давления на предрейсовом осмотре. В 2021г из-за пандемии COVID-19 данная часть исследования не выполнялась с целью снижения риска распространения COVID-19.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность начального этапа реализации Целевой комплексной программы у РЛБ. Выявлена неоднородность результатов по разным железным дорогам. В целом, разработанная и реализуемая Целевая комплексная программа позволяет снизить распространенность поведенческих ФР среди машинистов и их помощников.

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

Литература/References

1. Michishita R, Jiang Y, Ariyoshi D, et al. The practice of active rest by workplace units improves personal relationships, mental health, and physical activity among workers. *J Occup Health*. 2017; 59(2):122-30. doi:10.1539/joh.16-0182-OA.
2. Yushchuk ND, Maev IV, Gurevich KG, et al. Healthy lifestyle and disease prevention. М.: Argumenty nedeli, 2019. p. 536. (In Russ.) Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. и др. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М.: Аргументы недели. 2019. с.536. ISBN: 978-5-6042363-8-3.
3. Soldano SK. Workplace Wellness Programs to Promote Cancer Prevention. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):281-90. doi:10.1016/j.soncn.2016.05.008.
4. Cahalin LP, Kaminsky L, Lavie CJ. Development and Implementation of Worksite Health and Wellness Programs: A Focus on Non-Communicable Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):94-101. doi:10.1016/j.pcad.2015.04.001.
5. Zhidkova EA, Gurevich KG, Koncevaya AV, et al. Features of the implementation of corporate health programs for rail transport workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2900. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гуревич К.Г., Концевая А.В. и др. Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2900. doi:10/15829/1728-8800-2021-2900.
6. Jones D, Molitor D, Reif J. What do Workplace Wellness Programs do? Evidence from the Illinois Workplace Wellness Study. *Q J Econ*. 2019;134(4):1747-91. doi:10.1093/qje/qjz023.
7. Astrella JA. Return on Investment: Evaluating the Evidence Regarding Financial Outcomes of Workplace Wellness Programs. *J Nurs Adm*. 2017;47(7-8):379-83. doi:10.1097/NA.0000000000000499.
8. Finagina EA, Teodorovich OV, Cfasman AZ, et al. The dependence of testosterone levels on professional factors (for example, locomotive drivers). *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2017;24(3):151-5. (In Russ.) Финагина Е.А., Теодорович О.В., Цфасман А.З. др. Зависимость уровня тестостерона от профессиональных факторов (на примере машинистов локомотива). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(3):151-5. doi:10.12737/article_59c4a8d9b2b5e776153787.
9. Vil'k MF, Kas'kov YUN, Kapcov VA, et al. Dynamics of industrial risk and indicators of occupational morbidity of railway transport workers. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. 2020;1(21):49-59. (In Russ.) Вильк М.Ф., Каськов Ю.Н., Капцов В.А. и др. Динамика производственного риска и показателей профессиональной заболеваемости работников железнодорожного транспорта. *Медицина труда и экология человека*. 2020;1 (21):49-59. doi:10.24411/2411-3794-2020-10105.
10. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, et al. Health protection of employees of locomotive crews. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2018;(3):752-62. (In Russ.) Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р. и др. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018;(3):752-62. doi:10.47470/0016-9900-2020-99-12-1380-1385.
11. Pyrikova NV, Osipova IV, Zal'cman AG, et al. Dynamics of risk factors for cardiovascular diseases in the implementation of preventive technologies in the workforce for 10 years. *Profilakticheskaya medicina*. 2020;23(4):52-60. (In Russ.) Пырикова Н.В., Осипова И.В., Зальцман А.Г. и др. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при реализации профилактических технологий в трудовом коллективе в течение 10 лет.

- Профилактическая медицина. 2020;23(4):52-60. doi:10.17116/profmed20202304152.
12. Orlova EV, Zujkova AA, Koltakov AI. School of Health as a factor in improving the effectiveness of prevention and treatment of arterial hypertension in railway transport workers. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2009;8(2):317-24. (In Russ.) Орлова Е. В., Зуйкова А. А., Колтаков А. И. Школа здоровья как фактор повышения эффективности профилактики и лечения артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009;8(2):317-24.
 13. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. The effectiveness of the school of health in the workplace and individual counseling for employees of locomotive crews. *Profilakticheskaya 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.
 14. Zhidkova EA, Gutor EM, Kalinin MR, et al. Analysis of factors associated with the morbidity of locomotive crew workers. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):102-6. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Калинин М. Р. и др. Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):102-6. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-102-106.
 15. Vojcov SA. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in practical healthcare at the regional level. М.: GNICPM, 2016. p.111. (In Russ.) Бойцов С. А. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. М.: ГНИЦПМ, 2016. с.111. doi:10.17116/profmed2016metod01.
 16. Gurevich KG, Kataeva VA, Popkova AM, et al. Factors affecting the health of professional city bus drivers. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2005;(35):7-8. (In Russ.) Гуревич К. Г., Катаева В. А., Попкова А. М. и др. Факторы, влияющие на состояние здоровья профессиональных водителей городских автобусов. Вестник Новгородского государственного университета. 2005;(35):7-8.
 17. Igonin EG, Kataeva VA, Trofimenko YUV, et al. The state of health of professional drivers of urban ground transport. *Medicine of critical conditions*. 2008;2:19-21. (In Russ.) Игонин Е. Г., Катаева В. А., Трофименко Ю. В. и др. Состояние здоровья профессиональных водителей городского наземного транспорта. Медицина критических состояний. 2008;2:19-21.
 18. Gerasimenko EV. Modernization of railway transport. *Studencheskij vestnik*. 2020;33-2(131):51-2. (In Russ.) Герасименко Е. В. Модернизация железнодорожного транспорта. Студенческий вестник. 2020;33-2(131):51-2. EDN SSVQBU.
 19. Petrushkin AS, Nechaeva OA. Railway transport as one of the most environmentally friendly modes of transport. *Modern Science*. 2020;2(1):27-30. (In Russ.) Петрушкин А. С., Нечаева О. А. Железнодорожный транспорт как один из наиболее экологически чистых видов транспорта. *Modern Science*. 2020;2(1):27-30. EDN MRIXTD.
 20. Shchipacheva ES, Baranov DN. Prospects for the development of railway transport. *Matrica nauchnogo poznaniya*. 2021;10(1):38-44. (In Russ.) Шипачева Е. С., Баранов Д. Н. Перспективы развития железнодорожного транспорта. Матрица научного познания. 2021;10(1):38-44. EDN KFJJXV.
 21. Ivanchenko IV. The general concept of economic analysis in the field of healthcare. *Studencheskij vestnik*. 2021;21-6(166):90-8. (In Russ.) Иванченко И. В. Общая концепция экономического анализа в сфере здравоохранения. Студенческий вестник. 2021;21-6(166):90-8. EDN MPHLBW.
 22. Musich S, McCalister T, Wang S, et al. An evaluation of the Well at Dell health management program: health risk change and financial return on investment. *Am J Health Promot*. 2015;29(3):147-57. doi:10.4278/ajhp.131115-QUAN-582.
 23. Koncevaya AV, Kalinina AM, Ivanova ES, et al. Strengthening public health and medical prevention. Guidelines for Public Health and Medical Prevention Centers. М.: FGBU "NMIC TPM" Minzdrava Rossii, 2021. p.296. (In Russ.) Концевая А. В., Калинина А. М., Иванова Е. С. и др. Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика. Руководство для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021. с.296. ISBN: 978-5-6046966-1-3.
 24. Caloyeras JP, Liu H, Exum E, et al. Managing manifest diseases, but not health risks, saved PepsiCo money over seven years. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(1):124-31. doi:10.1377/hlthaff.2013.0625.
 25. Zhidkova EA, Gutor EM, Najgovzina NB, et al. Modifiable risk factors in locomotive crew workers. *Profilakticheskaya medicina*. 2019;1:74-8. (In Russ.) Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Найговзина Н. Б. и др. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад. Профилактическая медицина. 2019;1:74-8. doi:10.17166/profmed20192201174.
 26. Szubert Z, Sobala W. Health reasons for work disability among municipal transport drivers. *Med Pr*. 2005;56(4):285-93.
 27. Suhova EV, Nikolaevskij EN. Purposeful management of corporate culture within the framework of health saving of railway transport workers. *Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk*. 2016;7(2):138-42. (In Russ.) Сухова Е. В., Николаевский Е. Н. Целенаправленное управление корпоративной культурой в рамках здоровьесбережения работников железнодорожного транспорта. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016;7(2):138-42.
 28. Kimura N, Obara K, Akibayashi N, et al. Association between health literacy and behavior regarding health checkups and health counseling in Japanese employees: A comprehensive health literacy survey of a Japanese railway company. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 2019;61(4):123-32. doi:10.1539/sangyoeisei.2018-039-B.
 29. Luisiana E, Garcia L, Debensason D, 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.
 30. Spicer RS, Miller TR. The Evaluation of a Workplace Program to Prevent Substance Abuse: Challenges and Findings. *J Prim Prev*. 2016;37(4):329-43. doi:10.1007/s10935-016-0434-7.
 31. Chapman J, Naweed A. Health initiatives to target obesity in surface transport industries: Review and implications for action. *Evidence Base*. 2015; issue 2:1-32. ISSN 1838-9422. Acoustics, Speech, and Signal Processing Newsletter, IEEE 2(2):1-20. doi:10.21307/eb-2015-002.
 32. Lutz N, Taeymans J, Eur CB, et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of worksite health promotion programs in Europe: a systematic review. *J Public Health*. 2019;29(3):540-6. doi:10.1093/eurpub/cky269.
 33. Mukaneeva DK, Koncevaya AV, Anciferova AA, et al. Association of restrictive measures caused by the COVID-19 pandemic with changes in the 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.

Качество медикаментозной терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра

Жаркова Е. Д., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ" #

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

Цель. Оценить приверженность назначенному лечению и устойчивость достигнутого за 3 мес. эффекта по улучшению качества терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца через 12 мес. наблюдения.

Материал и методы. Включены 73 пациента с подтвержденной стабильно протекающей ишемической болезнью сердца. Исследование включало 3 визита пациентов: визит первичного обращения (V0) с оценкой исходных показателей артериального давления (АД), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), приверженности пациентов к терапии и с коррекцией терапии; повторный визит (V1) через 3 мес. — оценка качества получаемой пациентом терапии и достижение целевых показателей АД и ХС ЛНП, визит через 12 мес. (V2) с оценкой достигнутых результатов, получаемой терапии и приверженности к лечению. Пациенты могли самостоятельно обращаться к лечащим врачам и между визитами. На визите V2 были обследованы 57 пациентов (47 мужчин и 10 женщин). Отозвали свое согласие на участие в исследовании после первичного обращения (визит V0) 14 (19,2%) пациентов, 1 пациент умер по причине онкологии, 1 пациент умер от сердечно-сосудистого заболевания. Отклик составил 80,8%.

Результаты. Через 9 мес. после визита повторной коррекции терапии (V1) отмечено сохранение высокой частоты приема лекарственной терапии, в т.ч. 59% пациентов принимали лекарственные препараты 4 основных групп согласно клиническим рекомендациям. Среди пациентов с артериальной гипертензией имеет место сохранение результата по достижению целевого уровня АД (87% пациентов), статистически незначимое снижение частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП до 44,2% в сравнении с предыдущим результатом 53,7%. Выявлена тенденция к улучшению общей

абсолютной приверженности (повышение на 10%, $p=0,2$) больных лечению.

Заключение. Через год наблюдения достигнутый результат в отношении качества терапии и ее соответствия клиническим рекомендациям, а также результаты по достижению целевых значений АД и ХС ЛНП в целом сохраняются, чему, вероятно, способствовало регулярное наблюдение и возможность постоянного контакта пациента с врачом специализированного кардиологического центра, своевременная коррекция терапии и мероприятия, направленные на повышение приверженности больных лечению.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, приверженность терапии, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/07-2022

Рецензия получена 22/08-2022

Принята к публикации 14/09-2022



Для цитирования: Жаркова Е. Д., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ". Качество медикаментозной терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3371. doi:10.15829/1728-8800-2022-3371. EDN SOJSOK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: katiezharkova@yandex.ru

Тел.: 8 (926) 557-76-07

#Рабочая группа регистра "ПРОФИЛЬ":

[Жаркова Е. Д. — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-2401-7451, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Загребельный А. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Комкова Н. А. — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-2245-5351, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Толлыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Благодатских С. В. — к.х.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8139-8767, Будаева И. В. — лаборант-исследователь отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-4789-5863, Нехошнова Е. С. — лаборант-исследователь лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0294-9618, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

The quality of received drug therapy in patients with stable coronary heart disease according to the ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) study

Zharkova E. D., Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. on behalf of the working group of the register "PROFILE"[#] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

[#]Working group of the register "PROFILE": Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Komkova N. A., Zagrebely A. V., Kutishenko N. P., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Tolpygina S. N., Martsevich S. Yu.

Aim. To assess the adherence to prescribed treatment and the stability of the effect achieved after 3 months to improve the quality of therapy in patients with stable coronary heart disease after 12 months of follow-up.

Material and methods. 73 patients with confirmed stable coronary heart disease were included in the study. The study included 3 patient visits: an initial treatment visit (V0) with an assessment of baseline blood pressure (BP), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), patient adherence to therapy and with therapy correction; a repeat visit (V1) after 3 months — an assessment of the quality of therapy received by the patient and achievement of the target BP and LDL cholesterol, a visit after 12 months (V2) with an assessment of the results achieved, the therapy received and adherence to treatment. 57 patients (47 men and 10 women) were examined at the V2 visit. 14 (19,2%) patients withdrew their consent to participate in the study after the initial treatment (visit V0), 1 patient died due to cancer, 1 patient died due to cardiovascular disease. The response was 80,8%.

Results. After the visit of repeated correction of therapy (V1) after 9 months of follow-up, a high frequency of drug therapy was observed, including 59% of patients taking medications of 4 main groups according to clinical recommendations. Among patients with arterial hypertension, there is a preservation of the result of achieving the target level of blood pressure (87% of patients), a statistically insignificant decrease in the frequency of achieving the target level of LDL cholesterol to 44,2% compared with the previous result of 53,7%. There was a tendency to improve the overall absolute adherence (increase by 10%, $p=0,2$) of patients to treatment.

Conclusions. The possibility of constant contact of the patient with the doctor of the specialized cardiological unit of the scientific center and timely correction of the therapy allowed to maintain the achieved results and increase the overall adherence of patients to treatment.

Keywords: stable coronary heart disease, adherence to therapy, clinical recommendations.

Relationships and Activities: none.

Zharkova E. D.* ORCID: 0000-0002-2401-7451, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Zagrebelyny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Komkova N. A. ORCID: 0000-0002-2245-5351, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8139-8767, Budaeva I. V. ORCID: 0000-0002-4789-5863, Nekoshnova E. S. ORCID: 0000-0003-0294-9618, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430

*Corresponding author:
katiezharkova@yandex.ru

Received: 20/07-2022

Revision Received: 22/08-2022

Accepted: 14/09-2022

For citation: Zharkova E. D., Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Drapkina O. M. on behalf of the working group of the register "PROFILE". The quality of received drug therapy in patients with stable coronary heart disease according to the ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3371. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3371. EDN SOJSOK

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ББ — β -блокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ALIGN — TherApy in stable Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes.

Введение

Вторичная профилактика ишемической болезни сердца (ИБС), основанная на данных доказательной медицины и современных клинических рекомендациях (КР), может существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Лечение пациентов с ИБС включает коррекцию модифицируемых факторов риска, прием препаратов с доказанным влиянием на прогноз заболевания и качество жизни больных (антиангинальных препаратов) [1]. По данным ряда исследований, российских и зарубежных, большое количество пациентов при длительной терапии не достигают необходимой приверженности лечению ИБС [2-4], что, в т.ч. демонстрируют результаты исследования EUROSPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) (2016-2017гг), где прием антиагрегантов составил 92,7% в целом,

β -блокаторов (ББ) — 81%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — 57,3%, антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) — 18,4%, статинов — 80,8% [5]. По данным регистра ИБС, артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности в 2013г, несмотря на высокую приверженность врачей к назначению необходимой терапии, отмечена низкая приверженность больных к приему антиагрегантов, статинов и иАПФ/АРА — 40, 30 и 70%, соответственно [6]. Недостаточная приверженность к приему лекарственных препаратов выявлена в регистрах Crusade (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) и Action (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), где через 3 мес. наблюдения прием рекомендованной терапии подтвержден только у 72% паци-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Большое количество пациентов с ишемической болезнью сердца не получает терапию, соответствующую клиническим рекомендациям;
- Значительное количество больных не привержены назначенному лечению.

Что добавляют результаты исследования?

- Приведение лекарственной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями позволяет повысить ее эффективность;
- У большинства пациентов удалось достичь, и поддерживать в пределах целевых значений уровень артериального давления и холестерина липопротеинов низкой плотности в течение года наблюдения;
- Регулярный контакт пациента с лечащим врачом способствует повышению общей приверженности лечению;
- У приверженных больных выше шанс достижения целевых значений артериального давления и холестерина липопротеинов низкой плотности.

Key messages

What is already known about the subject?

- A large number of patients with coronary heart disease do not receive therapy that meets clinical recommendations.
- A significant number of patients are not committed to the prescribed treatment.

What might this study add?

- Bringing drug therapy in accordance with clinical recommendations allows for increasing its effectiveness.
- In most patients, it was possible to achieve and maintain within the target values the level of blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol during the year of follow-up.
- Regular contact of the patient with the attending physician contributes to an increase in overall adherence to treatment.
- Committed patients have a higher chance of achieving the target values of blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol.

ентов [7]. Только 24,5% больных, перенесших обострение ИБС, при первичном обращении (n=150) имели целевое артериальное давление (АД), 18,5% достигли целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [8]. Также продемонстрирована низкая приверженность к приему рекомендованной лекарственной терапии (n=70) (время наблюдения 8,3 мес.).

Для оценки качества проводимой терапии и достижения целевых значений ХС ЛНП и АД у пациентов со стабильной ИБС нами было проведено исследование, включающее 3 визита пациентов в течение 12 мес. В предыдущей публикации были описаны результаты коррекции, сделанные во время исходной консультации [9].

Показано существенное улучшение качества терапии через 3 мес. после ее коррекции (визит V1) по сравнению с визитом первичного обращения (визит V0): увеличение частоты приема пациентами ББ, гиполипидемических препаратов, рост числа больных, принимающих все 4 основных препарата, согласно КР (статины, антиагреганты/антиагреганты и антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий, ББ, иАПФ)/АРА с 44 до 65,5%. Около 90% пациентов с АГ достигли целевого уровня систолического АД, около 50% больных достигли целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [9]. Во время второго визита (V1) была проведена коррекция лечения — назначена комбинированная гиполипидемическая терапия, увеличены дозы принимаемых препаратов, проведена беседа о необходимости их регулярного приема.

Цель — оценить приверженность назначенному лечению и устойчивость достигнутого за 3 мес. эффекта по улучшению качества терапии у пациентов со стабильно протекающей ИБС через 12 мес. наблюдения.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ALIGN Trial Identifier: NCT04162561). Подробно протокол исследования ALIGN описан ранее [10].

Исследование одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование включало 3 визита, обследовано 73 пациента. В исследование были включены пациенты с подтвержденной стабильной ИБС в анамнезе, впервые обратившиеся или не наблюдавшиеся в специализированном кардиологическом подразделении >3 лет; период набора пациентов — 01.12.2017-31.12.2019гг. Критерии не включения: перенесенный острый коронарный синдром в течение 30 сут. перед обращением и отказ соблюдать график визитов или подписать форму информированного согласия. Визит первичного обращения (V0) с оценкой исходных показателей АД, ХС ЛНП, приверженности пациентов лечению и последующей коррекцией терапии; повторный визит (V1) через 3 мес. — оценка качества получаемой пациентом терапии и достижения целевых показателей АД и ХС ЛНП, визит через 12 мес. (V2) с оценкой достигнутых результатов, устойчивости эффекта получаемой терапии и приверженности лечению. На третьем визите исследования ALIGN (V2) через 12 мес. после первичного обращения

Таблица 1

Прием лекарственных препаратов пациентами с ИБС (визиты V0, V1, V2)

| Препараты | V0 (Первичное обращение) n=73 | V1 (Повторный прием через 3 мес.) n=64 | V2 (Повторный прием через 12 мес.) n=57 | p V1-V2 |
|---|--|---|--|------------|
| Антиагрегант | 63 (86,3%) | 63 (98,4%) | 54 (94,7%) | 0,10 |
| ББ | 48 (65,7%) | 52 (81%) | 47 (82,4%) | 0,75 |
| Статины | 54 (74,6%) | 62 (97%) | 55 (96,4%) | 1,00 |
| Эзетимиб | 0 | 8 (12,5%) | 6 (10,5%) | 1,00 |
| Фенофибрат | 0 | 2 (3,1%) | 2 (3,5%) | 1,00 |
| иАПФ | 35 (47,9%) | | 28 (49,0%) | 0,21 |
| АРА | 15 (20,5%) | 19 (29,6%) | 16 (28,0%) | 1,00 |
| Нитраты | 9 (12,3%) | 9 (14%) | 8 (14,0%) | 1,00 |
| Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда | 17 (23,3%) | 21 (33,0%) | 16 (28,0%) | 0,58 |
| НОАК* (n=12 пациентов с фибрилляцией предсердий) | 10 (83,3%) | 11 (91,6%) | 12 (100%) | 1,00 |

Примечание: * — проценты рассчитаны для пациентов с фибрилляцией предсердий; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ББ — блокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

Таблица 2

Достижение целевого АД на всех этапах исследования у пациентов с сопутствующей АГ

| Визиты | V0 (Первичное обращение) n=65 | V1 (Повторный прием через 3 мес.) n=57 | V2 (Повторный прием через 12 мес.) n=53 | p V1-V2 |
|--|--|---|--|------------|
| Целевой уровень АД достигнут, n (%) | 43 (66,2%) | 51 (89,5%) | 47 (87,0%) | 1,00 |
| Целевой уровень АД не достигнут, n (%) | 22 (38,0%) | 6 (10,5%) | 6 (13,0%) | |

Примечание: АД — артериальное давление.

были обследованы 57 пациентов (47 мужчин и 10 женщин). Отозвали свое согласие на участие в исследовании после первичного обращения (визит V0) 14 (19,2%) человек, 1 пациент умер по причине онкологии, 1 пациент умер по причине сердечно-сосудистого заболевания. Отклик составил 80,8%. Во время третьего визита также проводилась оценка качества терапии и ее соответствие действующим на момент исследования КР, достижение целевых значений АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. [8] и ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л [11]. Данные о лабораторных показателях липидного профиля у 5 (9,6%) больных не были доступны на третьем визите. Средний возраст обследованных мужчин составил 68,6 лет $\pm 8,5$ лет, женщин — 70,9 $\pm 8,5$ лет. В данной публикации приведена информация, полученная на третьем визите (визит V2) через 12 мес. после первичной коррекции терапии. За время наблюдения 3-12 мес. запланированных активных визитов в центр не было, однако больные могли самостоятельно обращаться в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра или к врачу по месту жительства. Количество повторных обращений в центр вне запланированного графика составило 20%.

Приверженность лечению оценивалась при помощи оригинального опросника — Шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии с целью выявления нарушения в приеме лекарственной терапии и ее причин, в т.ч. несоблюдение режима приема, прекращение приема лекарственных препаратов

(ЛП) при первичном обращении пациента и через 12 мес. наблюдения [12]. Критерии приверженности описаны ранее [10]. Абсолютно приверженными считали пациентов, полностью соблюдавших врачебные рекомендации. Пациенты, нарушающие режим приема или изменяющие суточную дозу ЛП без рекомендации лечащего врача, прекращающие прием ЛП, были объединены в подгруппу неприверженных.

Статистический анализ. Выполнен с использованием стандартных методов описательной статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Гипотеза о нормальности распределения определялась при помощи критерия однородности Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений ($M \pm SD$) (количественные показатели) при нормальном распределении, а также в виде процентов (качественные показатели). При распределении, отличном от нормального, количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [$Q25\%$; $Q75\%$]. Для сравнения количественных данных использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для аналитической статистики качественных показателей применялись критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2), z-критерий для сравнения пропорций. С помощью таблиц сопряженности 2×2 определялось отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 3

Достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визитов V0, V1, V2

| Визиты | V0 (Первичное обращение) n=73 | V1 (Повторный прием через 3 мес.) n=54 | V2 (Повторный прием через 12 мес.) n=52 | p V1-V2 |
|---|--|---|--|------------|
| Достигли целевого уровня ХС ЛНП, n (%) | 17 (23,0%) | 29 (53,7%) | 23 (44,2%) | 0,42 |
| Не достигли целевого уровня ХС ЛНП, n (%) | 56 (77,0%) | 25 (46,3%) | 29 (55,7%) | |

Примечание: не предоставили результаты анализов о показателях липидного профиля 5 (9,6%) человек; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

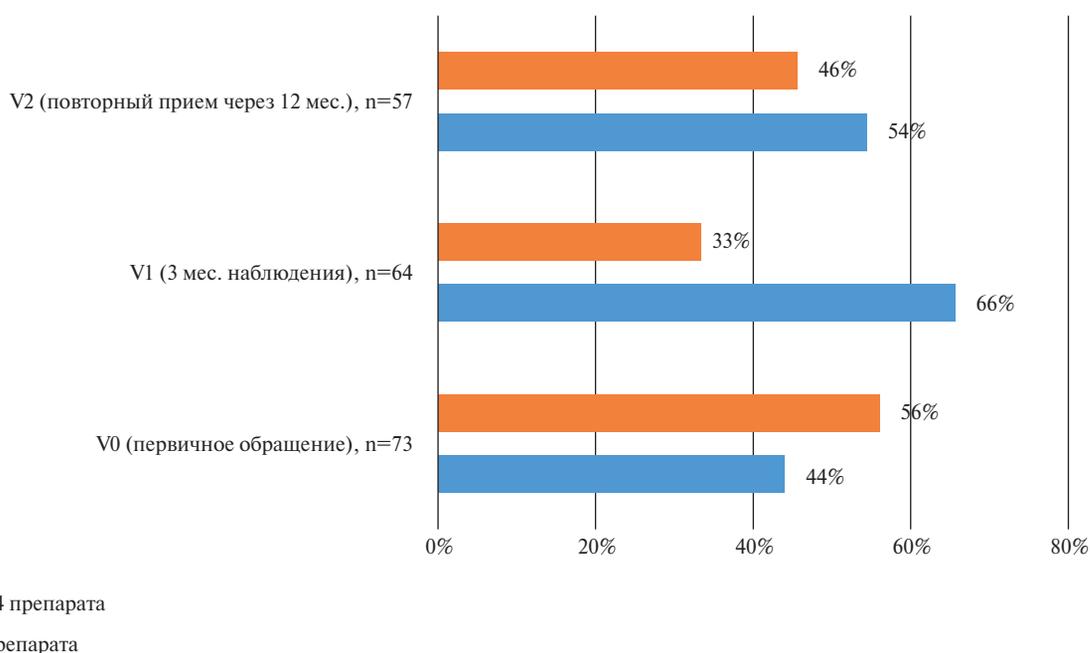


Рис. 1 Прием пациентами с хронической ИБС препаратов 4 классов согласно КР (статины, ББ, антитромботические препараты, иАПФ/АРА).

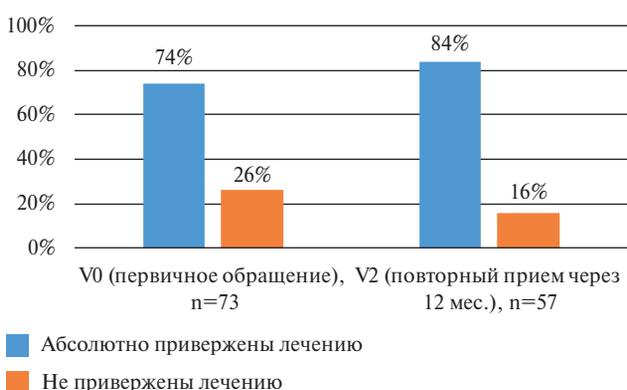


Рис. 2 Динамика общей приверженности лечению у пациентов при первичном обращении и через год наблюдения.

Результаты

Средний возраст обследованных мужчин составил $68,6 \pm 8,5$ лет, женщин — $70,9 \pm 8,5$ лет. Более половины пациентов в исследуемой группе пере-

несли операции реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование — 15,5% пациентов, чрескожное коронарное вмешательство — 52% пациентов), 46% больных имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, клинику стенокардии напряжения описывали 62% пациентов, 90% больных страдали АГ.

Во время визита V2 (через год наблюдения) отмечается некоторое снижение частоты приема АРА и иАПФ по сравнению с визитом повторной коррекции терапии V1, статистически незначимое (таблица 1).

Отмеченное во время второго визита (V1) статистически значимое снижение АД сохранялось на визите V2 (таблица 2). Ме систолического АД при первичном обращении составила 130 [120-140] мм рт.ст., диастолического — 80 [70-85] мм рт.ст., при повторном визите в центр через 3 мес. после коррекции Ме систолического АД — 128 [118-134] мм рт.ст., диастолического — 80 [70-80] мм рт.ст., при

Таблица 4

Достижение целевого уровня ХС ЛНП в зависимости от приверженности к терапии

| | Абсолютно приверженные лечению | Не приверженные лечению | p |
|---|--------------------------------|-------------------------|------|
| Достигли целевого уровня ХС ЛНП, n (%) | 22 (42,3%) | 1 (1,92%) | 0,03 |
| Не достигли целевого уровня ХС ЛНП, n (%) | 21 (40,4%) | 8 (15,4%) | |

Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

повторном обращении через 12 мес. Ме систолического АД составила 120 [115-134] мм рт.ст., диастолического — 80 [70-80] мм рт.ст. Такие же результаты получены и по достижению целевого уровня ХС ЛНП (таблица 3). Не предоставили результаты анализов о показателях липидного профиля 5 (9,6%) человек, в связи с тем, что им не были назначены исследования клинико-лабораторных показателей врачом по месту жительства.

Количество пациентов, принимающих все 4 препарата (65,6%) в соответствии с КР, практически не изменилось к визиту V2 (59,0%) (рисунок 1).

При оценке полученных результатов по шкале приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии среди пациентов отмечается тенденция к увеличению общей приверженности к лечению по сравнению с визитом первичного обращения ($p=0,2$) (рисунок 2).

Наиболее частыми причинами неприверженности к лечению были нежелание пациента принимать большое количество препаратов длительно, опасение побочных эффектов, реже — забывчивость, отсутствие улучшения и высокая цена препарата.

У абсолютно приверженных пациентов шанс достичь целевого уровня ХС ЛНП был на 30% выше, чем у неприверженных больных: отношение шансов 1,32, 95% доверительный интервал: 1,04-1,68 ($p=0,03$).

Обсуждение

Настоящее исследование показывает возможности улучшения качества терапии и ее соответствия КР. За время наблюдения пациентов в течение 12 мес. удалось достичь улучшения приема ББ и гиполипидемических препаратов и улучшить приверженность больных на протяжении всего времени наблюдения. Данные результаты согласуются с работами Shen Q, et al. (2021) [13] и ASPIRE-3-PREVENT [14]. Отмечается также увеличение числа больных, принимавших все 4 основные группы ЛП. Среди пациентов с АГ имеет место значимое увеличение количества больных, достигших целевого АД и целевого ХС ЛНП среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании, через 3 мес. наблюдения, которое сохраняется и к окончанию годового наблюдения.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными, описанными в ряде

зарубежных и российских работ, также демонстрирующих высокую частоту приема рекомендованной КР терапии (преимущественно ББ, статинами, антитромботическими препаратами) [15-19], однако в половине из указанных исследований отмечено недостаточное достижение целевых уровней АД и ХС ЛНП [13, 17, 19].

Достигнутый на визите повторного приема через 3 мес. наблюдения (V1) эффект после коррекции терапии в целом сохраняется и на визите через 12 мес. (V2), что превосходит данные, полученные в исследованиях Abdu FA, et al. (2020г, время наблюдения 2 года), и DYSIS II (Dyslipidemia International Study II) (время наблюдения 120 дней), где отмечено более значимое снижение частоты приема лекарственной терапии после выписки из стационара [20, 21].

Результаты по повышению приверженности терапии у пациентов и достижению целевого АД за время наблюдения совпадают с данными работы Фитилева С. Б. и др. (2021) [22] в исследовании "Фармацевтическая опека" ($n=126$) и превосходят данные Соколовой Н. Ю. (Тверь, 2011-2014гг) [23], где только у трети опрошенных пациентов описана высокая общая приверженность к лечению.

Данные настоящего исследования, полученные за год наблюдения, превосходят данные, приведенные в сообщении Лысовой Д. П. и др. (2018) по достижению целевого АД и факту приема статинов (52,3%), ББ (59,2%), антиагрегантов (83,1%) [24].

Особенностью настоящего исследования ALIGN было то, что оно фактически включало 2 этапа: на первом этапе (визиты V0 и V1) выполнена попытка улучшить приверженность врачей к соблюдению КР и привести терапию больных со стабильно протекающей ИБС в соответствие с КР, на втором этапе (визит V2) оценить длительную приверженность пациентов к назначенному лечению и его эффективность.

Похожие результаты были получены в проведенном Farkouh M, et al. анализе 3-х крупных клинических исследований, включавших пациентов с реваскуляризацией при ИБС и сахарным диабетом. У 5034 больных FREEDOM (Comparison of Two Treatments for Multivessel Coronary Artery Disease in Individuals With Diabetes), COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and

Aggressive Drug Evaluation), BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) через 1 год наблюдения было отмечено увеличение достижения целевого уровня ХС ЛНП: в исследовании COURAGE с 55 до 77%, в исследовании BARI 2D — с 59 до 75% и с 34 до 42% в исследовании FREEDOM. Также во всех исследованиях увеличилась доля лиц, достигших целевых уровней систолического АД [25].

Преимущество исследования ALIGN заключалось в очной консультации, при которой оценивался клинический статус пациента и результаты его обследования, а также постоянная возможность контакта пациента с врачом специализированного кардиологического подразделения научного центра для своевременной коррекции терапии в течение всего периода наблюдения.

Ограничения исследования. В исследовании ALIGN участвовало относительно небольшое количество больных. Относительно высоким был процент выбывания больных из исследования (20%), что, вероятно, отражает общую тенденцию к плохой приверженности больных к посещению лечебных учреждений.

Исследование ALIGN показало, что исходное лечение больных стабильной ИБС не полностью соответствует КР. В результате коррекции терапии

ее качество удалось улучшить, однако не в такой степени, как этого требуют КР. Разъяснения пациенту целей терапии, постоянный контакт с врачом, а также сделанные акценты на улучшение качества жизни и снижение количества госпитализаций по поводу обострения ИБС на первичном и повторном визитах позволили повысить приверженность лечению и полностью сохранить достигнутый эффект через 1 год наблюдения.

Заключение

Через год наблюдения (спустя 9 мес. после повторной коррекции терапии) достигнутый результат в отношении качества терапии и ее соответствия КР, а также результаты по достижению целевых значений АД (у пациентов с АГ) и ХС ЛНП (у всей группы пациентов) в целом сохраняются, чему, вероятно, способствовало регулярное наблюдение и возможность постоянного контакта пациента с врачом специализированного кардиологического центра, своевременная коррекция терапии и мероприятия, направленные на повышение приверженности больных лечению.

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

Литература/References

1. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS register (Part 1). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):138-42. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". (Часть 1). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):138-42. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142.
3. Pereverzeva KG, Seleznev SV, Vorobuev AN, et al. Adherence to treatment in patients with ischemic heart disease according to the registry of cardiovascular diseases (RECVASA) Eruditio Juvenium. 2017;5(1):14-21. (In Russ.) Переверзева К.Г., Селезнев С.В., Воробьев А.Н. и др. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА). Наука молодых. 2017;5(1):14-21. doi:10.23888/HMJ2017114-21.
4. Shalnova SA, Deev AD, Karpov JuA. Arterial hypertension and coronary heart disease in real-world cardiology practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):73-80. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(2):73-80.
5. Pogosova NV, Boytsov SA, Ausheva AK, et al. Drug Therapy and Adherence in Patients with Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study. Kardiologiya. 2021;61(8):4-13. (In Russ.) Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К. и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиология. 2021;61(8):4-13. doi:10.18087/cardio.20218.n1650.
6. Posnenkova OM, Kiselev AR, Korotin AS, et al. Public report on quality of care delivered to patients with stable coronary artery disease and chronic heart failure in 2013: the data from Saratov Registry of coronary artery disease and chronic heart failure. Cardio-IT. 2014;1:0402. (In Russ.) Посненкова О.М., Киселев А.Р., Коротин А.С. и др. Публичный отчет о качестве медицинской помощи больным со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 2013 году: данные регистра ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности по г. Саратову. Кардио-ИТ. 2014;1:0402. doi:10.15275/cardioit.2014.0402.
7. Melloni C, Alexander KP, Ou FS, et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2009;104:175-81. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.013.
8. Efanov AY, Nizamova DF, Dorodneva EF, et al. Ihd modifiable risk factor correction efficacy in patients after acute coronary syndrome, compliance to therapy. Medical science and education of ural. 2010;11(3):15-7. (In Russ.) Ефанов А.Ю., Низамова Д.Ф.,

- Дороднева Е. Ф. и др. Эффективность коррекции основных модифицируемых факторов риска ИБС, приверженность к терапии больных, перенесших обострение ИБС. Медицинская наука и образование Урала. 2010;11(3):15-7.
9. Zharkova ED, Martsevich SYu, Lukina YuV, et al. Assessment of the Quality of Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease in the Second Stage of the ALIGN Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):306-310. (In Russ.) Жаркова Е. Д., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. и др. Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на втором этапе исследования ALIGN. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):306-10. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-12.
 10. Martsevich SYu, Zharkova ED, Kutishenko NP, et al. An Attempt to Accord the Quality of Therapy of Stable Coronary Heart Disease Patients with Current Clinical Guidelines (ALIGN study): Design and the First Results. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):75-81. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Жаркова Е. Д., Кутишенко Н. П. и др. Попытка привести качество терапии пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в соответствие с текущими клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):75-81. doi:10.20996/1819-6446-2020-02-08.
 11. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
 12. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. 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. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия профилактика*. 2020;19(3):2562. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.
 13. Shen Q, He P, Wen M, et al. Secondary prevention of coronary heart disease: The effect of a nursing intervention using Cox's interaction model of client health behaviour. *J Adv Nurs*. 2021;77(10):4104-19. doi:10.1111/jan.14930.
 14. Jennings CS, Kotseva K, Bassett P, et al ASPIRE-3-PREVENT: a cross-sectional survey of preventive care after a coronary event across the UK. *Open Heart*. 2020;7(1):e001196. doi:10.1136/openhrt-2019-001196.
 15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
 16. Nomokonova EA, Elykomov VA, Efremushkina AA, et al. The results of program management of the register of patients with chronic ischemic heart disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(3):30-5. (In Russ.) Номоконова Е. А., Елыкомов В. А., Ефремушкина А. А. и др. Результаты работы программы управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца Вестник современной клинической медицины. 2016;9(3):30-5. doi:10.20969/VSKM.2016.9(3).30-35.
 17. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35. doi:10.1177/2047487318825350.
 18. Knopf H, Busch MA, Du Y, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in women and men in Germany from 1997-1999 and from 2008-2011-Trend analysis with two national health population surveys. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(7):861-9. doi:10.1007/s00103-019-02975-1.
 19. Jankowski P, Kosior DA, Sowa P, et al. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey. *Cardiol J*. 2020;27(5):533-40. doi:10.5603/CJ.a2020.0072.
 20. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, et al. Effect of Secondary Prevention Medication on the Prognosis in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(6):678-83. doi:10.1097/FJC.0000000000000918.
 21. Ferrières J, Lautsch D, Ambegaonkar BM, et al. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study. *Int J Cardiol*. 2018;270:21-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.008.
 22. Fitilev SB, Vozzhaev AV, Klyuev DA, et al. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3069. (In Russ.) Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Ключев Д. А. и др. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы "Фармацевтическая опека" на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3069. doi:10.15829/1728-8800-2021-3069.
 23. Sokolova NYu. Adherence to therapy in patients with stable coronary artery disease after various revascularization procedures. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(1):25-30. (In Russ.) Соколова Н. Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):25-30. doi:10.17116/kardio20191201125.
 24. Lysova DP, Lysova MP, Khityayeva SK. Assessment of the adherence of patients with coronary heart disease to secondary prevention measures. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(8):340-2. (In Russ.) Лысова Д. П., Лысова М. П., Хитяева С. К. Оценка приверженности пациентов с ишемической болезнью сердца мероприятиям вторичной профилактики. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(8):340-2.
 25. Farkouh M, Boden W, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1607-15. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.044.

Смартфон в медицине — от справочника к диагностической системе. Обзор современного состояния вопроса

Федорович А. А.^{1,2}, Горшков А. Ю.¹, Королев А. И.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУН ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва, Россия

В работе приводится краткий обзор современных возможностей применения смартфона в качестве диагностического прибора широкого профиля. В одних случаях требуются дополнительные специализированные насадки, в других диагностический алгоритм использует только штатные камеры, микрофон и различные встроенные сенсоры смартфона. Развитие направления по интеграции смартфона в систему здравоохранения является современным, актуальным и очень перспективным, учитывая широкое распространение смартфонов среди населения стран мира.

Ключевые слова: смартфон, диагностика, цифровая медицина, дистанционный мониторинг.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/05-2022

Рецензия получена 30/06-2022

Принята к публикации 29/08-2022



Для цитирования: Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И., Драпкина О. М. Смартфон в медицине — от справочника к диагностической системе. Обзор современного состояния вопроса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3298. doi:10.15829/1728-8800-2022-3298. EDN SCUODX

Smartphone in medicine — from a reference book to a diagnostic system. Overview of the current state of the issue

Fedorovich A. A.^{1,2}, Gorshkov A. Yu.¹, Korolev A. I.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

The paper provides a brief overview of the modern possibilities of using a smartphone as a diagnostic device of a wide profile. In some cases, additional specialized attachments are required. In others, the diagnostic algorithm uses only standard cameras, a microphone and various built-in smartphone sensors. The development of the smartphone integration into the healthcare system is modern, relevant and very promising, given the widespread use of smartphones among the global population.

Keywords: smartphone, diagnostics, digital medicine, remote monitoring.

Relationships and Activities: none.

Fedorovich A. A. * ORCID: 0000-0001-5140-568X, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

faa-micro@yandex.ru

Received: 26/05-2022

Revision Received: 30/06-2022

Accepted: 29/08-2022

For citation: Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Korolev A. I., Drapkina O. M. Smartphone in medicine — from a reference book to a diagnostic system. Overview of the current state of the issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3298. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3298. EDN SCUODX

АД — артериальное давление, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ИИ — искусственный интеллект, ПАК — программно-аппаратный комплекс, УЗИ — ультразвуковой, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: faa-micro@yandex.ru

Тел.: +7 (926) 821-09-63

[Федорович А. А. * — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, с.н.с. лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Горшков А. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Королев А. И. — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сегодня широко распространены приложения для смартфонов медицинской направленности — справочные, здоровье и фитнес, женское здоровье, хронические заболевания, прием фармпрепаратов и другие.

Что добавляют результаты исследования?

- Как показывают исследования последних 5-10 лет, технические возможности современных смартфонов позволяют использовать их еще и в качестве непосредственно диагностических приборов широкого профиля с применением дополнительных специализированных насадок или с использованием только штатных камер, микрофонов и других сенсоров. Использование стандартных смартфонов в диагностических целях является перспективным направлением в области здоровьесбережения, позволяя проводить диспансерное наблюдение в режиме удаленного мониторинга.

Key messages

What is already known about the subject?

- Today, medical applications for smartphones are widespread — reference, health and fitness, women's health, chronic diseases, taking pharmaceuticals, and others.

What might this study add?

- As studies of the last 5-10 years show, the technical capabilities of modern smartphones allow them to be also used as direct diagnostic devices of a wide profile with the use of additional specialized attachments or using only standard cameras, microphones, and other sensors. The use of standard smartphones for diagnostic purposes is a promising direction in the field of health care, allowing for dispensary monitoring in remote monitoring mode.

Введение

Жизнь современного человека немыслима без сотового телефона. Технологии превратили компактный аппарат, который изначально предназначался исключительно для голосовой связи, в настоящего конкурента персональных компьютеров. И действительно, даже у самого недорогого смартфона есть значимое преимущество перед ноутбуками или мощными стационарными компьютерами — мы не расстаемся с ним больше чем на час, постоянно обращаясь к этому устройству, чтобы позвонить, посмотреть время, отправить или получить сообщение, прочесть свежие новости в интернете.

В настоящее время сформировалось полное осознание того, что смартфон может быть важным инструментом диагностики и контроля здоровья. Современные смартфоны имеют мощные вычислительные возможности, доступ к неограниченному количеству данных в Интернете, высококачественные камеры и набор сенсоров, что позволяет их использовать для диагностики ряда заболеваний.

Ученые и разработчики превратили смартфоны в микроскопы, кардиомониторы, детекторы тремора, системы контроля психического здоровья и многое другое. Они могут использоваться для сбора и анализа данных о здоровье человека и служить современным диагностическим оборудованием, улучшая доступ миллионов людей во всем мире к медицинскому обслуживанию. По мере того, как смартфоны становятся все более доступными для большего

количества людей, они становятся популярными инструментами здоровьесбережения.

Цель — изучить современные направления развития медицинских приложений для смартфонов и процессы интеграции их в систему дистанционного медицинского сопровождения населения.

Материал и методы

Проведен систематический обзор доступной в интернете информации и литературы в базах данных РИНЦ, RSCI, Scopus, PubMed, Google Scholar по ключевым словам — смартфон, диагностика, дистанционный мониторинг. Одна из первых научных публикаций, в которой продемонстрирован диагностический потенциал штатной камеры смартфона, датируется 2010г [1]. С 2018г отмечается прогрессивное увеличение работ и расширение направлений применения смартфона в медицинской практике. Некоторые приведенные в обзоре работы анонсированы авторскими коллективами, но результаты в научных журналах еще не опубликованы, т.к. работы находятся или на завершающейся стадии разработки, или в процессе оформления патентных прав. По данным ресурса РИНЦ, в отечественной литературе представлены четыре публикации, в которых возможности смартфонов рассматриваются с позиции диагностических приборов [2-5].

Результаты

Все реализованные для смартфонов программы и приложения медицинской направленности можно условно разделить на образовательно-методические, статистические (ведение дневника, счет

чик шагов, калорий и т.д.), ассоциированные с различными гаджетами (фитнес-браслеты, "умные" часы, ультразвуковые (УЗИ) сканеры и др.), диагностические (с дополнительными насадками или без них).

К первой категории можно отнести доступные программы, которые могут быть полезны при различных жизненных обстоятельствах. Например, неоценимую помощь могут оказать программы, состоящие из советов по оказанию первой медицинской помощи. Приложение в смартфоне позволяет в считанные секунды ознакомиться с правильным алгоритмом оказания неотложной помощи и даже распознать симптомы некоторых острых состояний (инфаркт, инсульт, диабетическая кома и др.). Наиболее популярными являются приложения: "Симптомы и синдромы LITE" (для Android), "DARIGER: стандарты лечения" (для Android и iOS), "Мои анализы" (для Android), "Лекарства" (для iOS), "Первая помощь" (для Android), "Мобильный спасатель" (для iOS).

Ряд специализированных приложений позволяют удобно следить за здоровьем у женщин. Контроль менструального цикла с занесением данных в дневник на смартфоне облегчает процесс планирования беременности, восстановления после аборта, выкидыша, родов или перенесенного гинекологического заболевания. Приложения полезны и беременным женщинам, позволяя им рассчитывать предполагаемую дату родов, напоминают о сроках планового прохождения обязательных диагностических процедур, содержат справочную информацию об ограничениях и противопоказаниях во время вынашивания ребенка и др. Наиболее популярными приложениями для женского здоровья являются — "WomanLog" (для Android и iOS), "MY DAYS" (для Android), "Menstrual Calendar" (для Android и iOS), "Я беременна" (для Android и iOS), "Preggie" (для iOS), "Contraction Monitor" (для iOS), "Full Term" (для Android и iOS).

Методом ведения дневника работает большое количество приложений кардиологического профиля ("Cardio" (для iOS), "Cardiograph" (для Android и iOS), "Instant Heart Rate Pro" (для Android), "myPulse Lite" (для iOS), "Runtastic Heart Rate Pro" (для Android и iOS), "Кровяное давление" (для Android), "SmartBP" (для iOS), "Дневник артериального давления" (для Android), "Метеодоктор" (для Android) и др.). При помощи приложения в смартфоне возможно не только получать статистические данные при измерении артериального давления (АД), которые хранятся в личном кабинете памяти устройства, но и отправлять полученные данные напрямую своему лечащему врачу. Есть тип мобильных приложений, которые позволяют определять влияние метеорологической обстановки на самочувствие, предупреждая о неблагоприятном

атмосферном давлении, высокой или низкой влажности, или просто о резкой смене уличной температуры в ближайшие дни и т.д.

Существует ряд приложений, которые являются полезными непосредственно во время лечения. Они позволяют контролировать прием и дозировку препаратов, напоминают о необходимости записаться на прием к врачу или забрать результаты анализов и т.д. Популярные приложения для контроля терапии — "Pills" (для Android), "Easy Pill" (для iOS), "MediSafe" (для Android), "Моё Лечение" (для Android), "Pill Identifier" (для iOS), "Dropbox2" (для Android и iOS) и др.

Отдельный вид составляют приложения для смартфонов, которые ассоциированы с различными фитнес-браслетами и "умными" часами. Смартфон в данном случае выполняет вспомогательную роль компьютера, архиватора и средства передачи полученной физиологической информации, объем которой определяется набором встроенных в гаджет датчиков/сенсоров и программного обеспечения. Современные модели "умных" часов и браслетов способны регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), вариабельность сердечного ритма (ВСР), АД, сатурацию крови и множество других параметров. Основные гемодинамические параметры (ЧСС, ВСР, АД, сатурация крови) определяются с помощью метода фотоплетизмографии. Применение методов машинного обучения с элементами искусственного интеллекта (ИИ) существенно повышает качество получаемой информации. Так, некоторые модели "умных" часов при измерении АД демонстрируют чувствительность и специфичность на уровне 100 и 92,4%, соответственно [6], а для выявления нарушений ритма сердца (фибрилляция предсердий) чувствительность и специфичность достигают 94-98 и 97-98%, соответственно [7, 8].

Существенно расширяют возможности смартфона дополнительные устройства и специализированные насадки к телефону. Наиболее широкое распространение в клинической практике получили насадки для проведения ультразвуковых исследований. Первый портативный УЗИ-сканер, который подключается к смартфону через USB-кабель, получил разрешение на использование в США еще в 2011г. За прошедшее десятилетие модельный ряд портативных УЗИ-сканеров существенно расширился, возросли и их диагностические возможности. Например, в модели "Philips Lumify" (рисунк 1 А) есть режимы цветного доплера и тканевой гармоник, а также опции SonoCT и XPEC. Врач самостоятельно может установить интенсивность и глубину сканирования, активировать доплеровский режим, измерить визуализируемые объекты, а благодаря доступу к онлайн-платформе Philips HealthSuite Digital Platform возможно осу-



Рис. 1 Портативные УЗИ-сканеры: А — проводной "Philips Lumify", Б — беспроводной "Uprobe-C5LC".

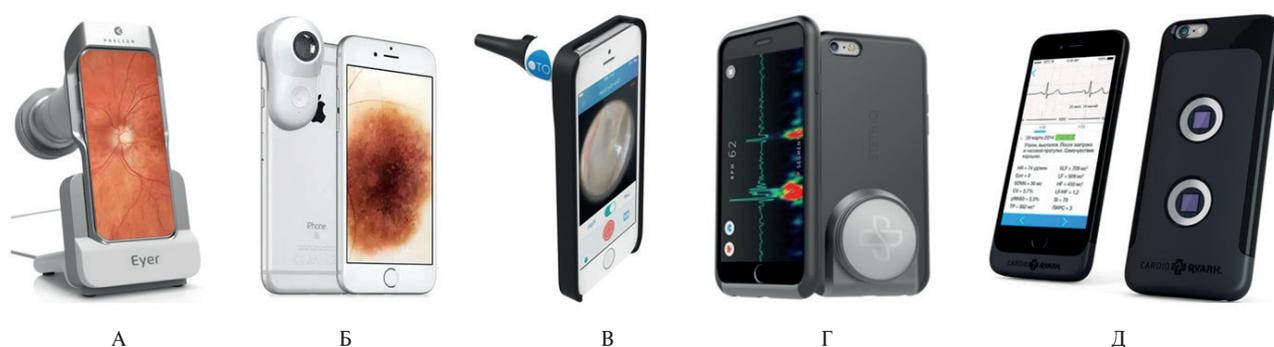


Рис. 2 Диагностические насадки для смартфона: А — "Phelcom Eyer" для исследования глазного дна, Б — "MoleScore 2" для проведения дерматоскопии, В — "TYM Smartphone Otoskop" для проведения отоскопии, Г — "Steth IO" для регистрации дыхательных и сердечных шумов, Д — "CardioQVARK" для регистрации ЭКГ и фотоплетизмограммы.

шестнадцать сложные вычисления и аналитические расчеты, а также воспользоваться эмулятором функций, присущих только стационарным системам. Разработчики из Китая представили свой вариант беспроводного УЗИ-сканера Wi-Fi датчик "Uprobe-C5LC", который в одном корпусе имеет сразу два датчика (конвексный и линейный) и поддерживает различные режимы сканирования: В, В/М, Color, PW, PDI (рисунок 1 Б). Беспроводной Wi-Fi датчик работает с любым смартфоном или планшетом на базе операционных систем Android, iOS и Windows. Сканер имеет беспроводное соединение со смартфоном по Wi-Fi каналу и беспроводную зарядку.

Учеными из Бразилии разработано оптическое устройство "Phelcom Eyer" в виде наклейки на смартфон (рисунок 2 А), которая подключается к камере телефона и предназначена для освещения и получения изображения сетчатки. Сопутствующее приложение отправляет изображения через Интернет в облачную систему Eyer Cloud, которая хранит и обрабатывает снимки сетчатки пациентов. К облачному сервису имеют возможность подключаться врачи-офтальмологи из любой точки плане-

ты. В работе устройства и программного обеспечения применяется алгоритм, построенный на данных обработки и сравнения >10 тыс. фотографий. В настоящее время точность данной системы при автоматическом выявлении диабетической ретинопатии близка к 80% [9]. По мере расширения базы данных точность, по мнению разработчиков алгоритма, будет достигать 95%.

Компактное устройство "MoleScore 2" от компании MetaOptima Technology Inc. представляет собой дополнительное оптическое устройство (рисунок 2 Б), которое обеспечивает фиксацию изображения высокого разрешения любого участка кожи. На контактном объективе есть линейка, которая позволяет оценить точные размеры кожного образования. Все снятые фотографии хранятся в личном кабинете. Через приложение DermEngine, обеспечивающее конфиденциальность и удобную связь, изображения передаются лечащему врачу для анализа и удаленной проверки. Приложение на смартфоне также может напомнить о необходимости повторного анализа кожных образований. Направление по анализу кожных образований с помощью цифровых фотографий с использованием

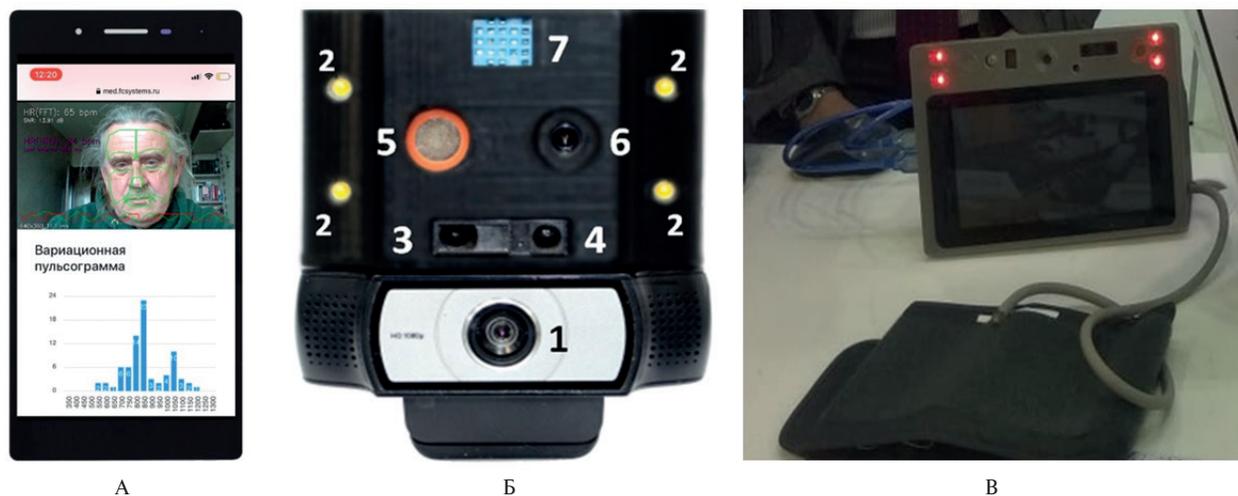


Рис. 3 Разработки ООО "ФК Системс" (Россия): А — мобильная версия видеоплетизмографии для смартфона, Б — ПАК (1 — веб-камера, 2 — подсветка, 3 — дальномер, 4 — микрофон, 5 — анализатор газового состава выдыхаемого воздуха, 6 — инфракрасный термометр, 7 — датчик температуры и влажности выдыхаемого воздуха), В — ПАК (Б), интегрированный в единый блок с планшетным компьютером и автоматическим тонометром (опционально).

ИИ активно развивается во всем мире [10]. Как показало исследование с участием большой международной группы из 58 дерматологов (30 экспертов), большинство специалистов, включая экспертов, уступают ИИ [11].

Компания Cupris Health разработала отоскоп "ТУМ Smartphone Otoskop" в виде дополнительного объектива для смартфона (рисунок 2 В), который может использоваться для диагностики различных заболеваний уха. Технология позволяет делать фотографии и видео барабанной перепонки, которые затем отправляются специалисту для анализа. Устройство работает совместно с приложением, которое, кроме захвата и пересылки изображений и видео, предлагает опросники, зависящие от конкретного заболевания, а также обеспечивает возможность аудиозаписи и ввода сопроводительного текста. Приложение обеспечивает безопасное соединение с другими пользователями платформы Cupris Health с целью совместного анализа результатов исследования с помощью защищенного облачного сервиса.

Стереофонический стетоскоп "Steth IO" (рисунок 2 Г) выполнен в виде чехла для смартфонов и в паре со специальным приложением позволяет с высокой точностью не только воспроизводить, но и визуализировать звуки сердца и легких. Программа имеет встроенные фильтры, способные отображать мельчайшие шумы, записывать и выделять любые области аудиограмм и делиться ими с другими специалистами.

По аналогичной схеме (чехол для смартфона) выполнен и кардиомонитор Российского производства "CardioQVARK". На задней части чехла расположены 2 электрода, которые позволяют реги-

стрировать ЭКГ по стандартному отведению I (рисунок 2 Д). Для проведения процедуры достаточно приложить пальцы к электродам и запустить приложение. Процесс регистрации ЭКГ длится от 30 сек до 5 мин. После окончания измерений данные отправляются на сервер для расшифровки и уже через несколько секунд результаты отображаются в карточке пациента на смартфоне [2, 3]. Последние модели "CardioQVARK" имеют дополнительный фотоплетизмографический датчик, который располагается в центре одного из электродов ЭКГ, что позволяет одновременно с ЭКГ регистрировать фотоплетизмограмму в подушечке ногтевой фаланги пальца.

Израильское подразделение немецкой фирмы Medical Electronic Systems выпустило набор, который позволяет мужчинам проверить количество сперматозоидов и оценить их подвижность в домашних условиях. Этот тест использует смартфон и электронное устройство многократного использования, которое закрепляется на смартфоне, для визуализации в реальном времени движения сперматозоидов. Точность тестирования превышает 97% [12]. Этот комплект, получивший название "YO", является первым в своем роде набором, который уже получил официальное разрешение на использование от израильских, европейских и американских регулирующих органов.

Корейские специалисты из компании Idgor разработали устройство, которое подключается к задней панели смартфона и использует в своей работе его камеру и светодиод. Встроенный в заднюю панель сенсор использует камеру смартфона и освещение для колориметрического анализа образца крови. Разработчики создали систему, кото-

рая по анализу крови способна определять уровень глюкозы, гемоглобина и мочевой кислоты. В своей работе устройство использует одноразовые сенсоры — тестовые полоски, изготовленные из бумаги.

Израильская компания Healthy.io для анализа мочи разработала набор "Dip.io", в котором смартфон выступает в качестве диагностического устройства клинического уровня. Это первый набор для анализа мочи на базе смартфона, прошедший сертификацию FDA (Food and Drug Administration, США). Healthy.io использует для проведения анализа метод распознавания цвета, систему компьютерного зрения и алгоритмы ИИ, а также набор для получения образца мочи и тестовые полоски. Пациенту достаточно поместить полоску в емкость с мочой, подождать 2 мин и сделать снимок. Приложение произведет цветокоррекцию с анализом и даст заключение. При этом результаты анализа не уступают по точности исследованиям, проведенным в профессиональной лаборатории. Система не только экономит время и расходы, но и увеличивает число людей, которые проходят необходимую проверку. В эксперименте, проведенном Национальной службой здравоохранения Великобритании среди пациентов с сахарным диабетом I типа, которые >18 мес. не проходили обследование, провели исследование в домашних условиях. Отклик среди пациентов составил 72%, и у многих из них удалось выявить заболевание почек на ранней стадии [13]. Аналогичные (71,1%) результаты отклика среди пациентов с артериальной гипертензией продемонстрированы и в другом исследовании, которое проводилось в США [14]. В настоящее время в компании намерены масштабировать технологию для выявления онкологической патологии и болезней сердечно-сосудистой системы.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) способствовала активному развитию телемедицинских технологий, в т.ч. с использованием достижений индустрии смартфонов. Американские ученые разработали способ экспресс-диагностики COVID-19 при помощи смартфона [15]. Тестер — это корпус с окошком, внутри которого расположен флуоресцентный детектор, подсвечиваемый лазером. Сверху на линзу помещают смартфон, и происходит процесс поиска вируса. Для диагностики требуется взять мазок из носоглотки, сфотографировать и поднести к чувствительному датчику тестера. Тест базируется на технологии обнаружения рибонуклеиновой кислоты, за счет ее связей с ферментом Cas13, минуя проведение полимеразной цепной реакции, применяемой в большинстве тест-систем. Благодаря этому анализ выполняется за 30 мин, что ускоряет тестирование, а использование смартфонов, которые есть у большинства населения, еще и удешевляет. Эта же команда исследователей в 2018г успешно завершила

работу по диагностике вируса иммунодефицита человека подобным методом.

Другая группа ученых из США разработали систему, которая использует обычный смартфон для диагностики различных инфекционных заболеваний. Система состоит из смартфона и напечатанной на 3D-принтере диагностической подложки размером с пластиковую карту, которая содержит оптические и электрические компоненты и взаимодействует с камерой смартфона. Система использует смартфон для получения и интерпретации "живых" изображений реакции ферментативной амплификации, которая происходит на микрофлюидном кремниевом чипе. Чип за счет реакции генерирует специфическое излучение, которое обеспечивает визуальное считывание теста. Система была протестирована при диагностике респираторных заболеваний, а также обнаружении и количественной оценке присутствия в капле крови вирусов Зика, Денге и Чикунгунья. Через 30 мин система демонстрирует результаты, сопоставимые с результатами анализов, полученных лабораторными методами и инструментами [16].

Сегодня существует уже целый ряд медицинских приложений, которые не требуют подключения к смартфону каких-либо дополнительных насадок или приборов, а используют штатные камеры, микрофон и сенсоры смартфона.

Ученые из Массачусетского технологического института обнаружили, что бессимптомные по COVID-19 люди могут отличаться от здоровых тем, как они кашляют. Эти различия не может определить человеческое ухо, но зато это делает ИИ, который отличает бессимптомных людей от здоровых, анализируя характеристики принудительного кашля, записанного на смартфон. Обученная на десятках тысяч образцов кашля и речи, эта модель продемонстрировала чувствительность 98,5% и специфичность 94,2% у людей с клиническими проявлениями COVID-19, а у пациентов с бессимптомной формой чувствительность достигла 100% при специфичности в 83,2% [17].

Похожая разработка появилась в Австралии, где создано приложение ResAppDx, помогающее врачам диагностировать наиболее распространенные респираторные болезни (заболевания нижних дыхательных путей, пневмонию, обострение астмы, бронхолит, круп и обострение хронической обструктивной болезни легких) как у детей, так и у взрослых. ResAppDx анализирует характеристику кашля — частоту, глубину, влажность, момент возникновения (на вдохе или выдохе), что в перспективе поможет заменить массу лабораторных исследований и ускорить постановку точного диагноза. Пациенты загружают приложение на свои смартфоны и после инструктажа делают пять записей кашля с помощью микрофона смартфона. Ал-

горитм приложения анализирует записи в течение нескольких секунд, обеспечивая точность диагноза на уровне 81-97% [18]. Данное приложение уже сертифицировано в Австралии и Европе.

Группой европейских ученых разработано приложение, которое позволяет выявлять с помощью смартфона различные нарушения дыхания во время сна. Смартфон испускает звуковые волны из спикера смартфона для отслеживания режима дыхания. Это полностью исключает необходимость надевать какие-либо датчики. Принцип работы напоминает сонар у летучих мышей и хорошо работает на расстоянии около метра. Человек может лежать в любой позе, и даже под одеялом. Приложение выявляет признаки апноэ (центральное апноэ, обструктивное апноэ и гипопноэ) с высокой точностью [19]. Выход приложения для гражданского пользования ожидается в ближайшие 1-2 года.

В канадской компании WinterLight Labs разработали приложение, которое реагирует на малозаметные сигналы в голосе. Оно помогает анализировать речь и выявлять болезнь Альцгеймера, возрастную нейродегенерацию, признаки афазии — например, после микроинсульта. На данный момент диагностический алгоритм адаптируют под смартфоны.

В Греции разрабатывают приложение для ранней диагностики болезни Паркинсона. Оно будет оценивать состояние человека по голосу, селфи, а также по наличию тремора рук в процессе использования смартфона.

Группа ученых из США научили смартфон диагностировать даже остеопороз, для чего требуется взять смартфон в руку и нажать им на собственный локоть. Полученные с помощью датчика движения данные определяют сгенерированные резонансы, что позволяет оценить реальную плотность ткани. При ее снижении изменяется частота колебаний руки.

Группа ученых из Индии разработала приложение, которое по снимку слизистой поверхности нижнего века определяет уровень гемоглобина. В норме слизистая имеет розовый цвет, но при снижении уровня гемоглобина оттенки розового бледнеют. Авторы заявляют, что разработанный ими алгоритм позволяет определять уровень гемоглобина по фотографии смартфона с точностью, приближенной к лабораторным данным [20].

Другим направлением применения камеры смартфона являются оценка частоты и регулярности сердечного ритма. Первые сообщения о возможности оценивать частоту сердечного ритма с помощью веб-камеры появились в 2010г [1, 21]. В 2012г Scully CG, et al. показали возможность извлечения из видеозаписей камеры смартфона информации не только о ЧСС, но и частоте дыхательных движений и сатурации кислорода. Авторы отмечают, что полу-

чаемые с помощью камеры смартфона данные хорошо согласуются с результатами общепризнанных инструментальных методов исследования указанных показателей [22]. В 2018г были опубликованы данные метаанализа 14 исследований (суммарно ~400 испытуемых), в которых сопоставлялись данные ЧСС, определенные с помощью камеры смартфонов и стандартными клиническими методами [23]. Анализ показал очень высокую согласованность полученных результатов во всех исследованиях. В том же году Yan BP, et al. с коллегами привели результаты исследования сердечного ритма с помощью 12-канальной ЭКГ, фронтальной камеры смартфона с расстояния 30 см до кожи лица и контактным способом в подушечке пальца кисти тыльной камерой у 217 пациентов кардиологического профиля. Чувствительность и специфичность при регистрации сердечного ритма в коже лица составила 94,7 и 95,8%, в коже пальца 94,7 и 93,0%, соответственно [24]. В дальнейшем, используя методы глубокого машинного обучения с элементами ИИ, авторы разработали алгоритм оценки и анализа сердечного ритма с помощью одной веб-камеры с расстояния в 1,5 м одновременно у пяти человек, выявляя наличие ФП [25]. В январе 2021г Международное общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии, Общество сердечного ритма, Европейская ассоциация сердечного ритма и Азиатско-тихоокеанское общество сердечного ритма опубликовали совместное заявление по текущему статусу технологий мобильного здравоохранения ("mHealth") в лечении аритмии. В заявлении подчеркивается — использование любых мобильных устройств с камерами является простым и легко масштабируемым методом диагностики нарушений ритма сердца, что может изменить подход к скринингу фибрилляции предсердий [26].

Коллектив ученых из Канады и Китая, используя метод глубокого машинного обучения с элементами ИИ, разработали алгоритм, который позволяет прогнозировать уровень систолического АД с точностью 94,8% и диастолического АД с точностью 95,7% по двухминутным видеофрагментам кожи лица фронтальной камерой смартфона с расстояния 40-60 см. Заявленные параметры точности определения уровня АД соответствуют только диапазону 100-140 мм рт.ст. для систолического АД и 60-90 мм рт.ст. для диастолического АД [27]. В настоящее время авторы работают над расширением диапазона измеряемых величин АД.

В России исследования в данном направлении ведутся в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Работа идет параллельно по нескольким направлениям. Во-первых, анализ видеофрагментов с помощью камеры смартфона/планшета/ноутбука или выносной веб-камеры проводится в различных участках кожного покрова лица. Это позволя-

ет получать информацию не только о ЧСС и ВСР, но и о вазомоторной активности резистивных прекапиллярных артериол, которые непосредственно формируют параметры капиллярного кровотока в различных участках кожи лица [4, 5, 28]. Акцент делается на то, что разные участки кожи лица имеют различные источники кровоснабжения (система внутренней или наружной сонных артерий) и различную структурную организацию микроциркуляторного русла, что необходимо учитывать при анализе получаемых данных (рисунок 3 А). Например, китайские исследователи при разработке компьютерного алгоритма для предсказания наличия поражения коронарных артерий по цифровым фотографиям лица и головы в трех проекциях выявили, что наибольший вклад в информативность модели вносили области носа и губ, а сам алгоритм показал более высокий предсказательный результат, чем шкалы Diamond-Forrester и CAD Consortium [29].

Во-вторых, для решения специальных задач разработчики предлагают интегрировать в единый программно-аппаратный комплекс (ПАК) веб-камеру, инфракрасный термометр, газоанализатор выдыхаемого воздуха, анализатор температуры и влажности выдыхаемого воздуха, дальномер, микрофон (рисунок 3 Б). Наличие дальномера и подсветки позволяет стандартизировать процесс исследования и получать наиболее корректные данные. Веб-камера и ИК-термометр дают информацию о температуре кожи, характере ее перфузии, ЧСС и ВСР. Микрофон, газоанализатор и анализатор температуры и влажности выдыхаемого воздуха совместно дают дополнительную информацию о дыхательной и выделительной функции легких. Разработчики предлагают вариант интеграции ПАК с планшетным компьютером и автоматическим тонометром в единый блок, что существенно расширяет функциональные возможности данного метода исследования (рисунок 3 В). На основе глубокого машинного обучения с элементами ИИ ведется разработка алгоритма для бесконтактного определения уровня АД и сатурации крови по данным видеоплетизмографии. Разработки компании имеют евразийскую патентную защиту.

Литература/References

1. Pelegris P, Banitsas K, Orbach T, et al. A novel method to detect Heart Beat Rate using a mobile phone. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;5488-91. doi:10.1109/IEMBS.2010.5626580.
2. Sountsova OV, Rakhmanina MA. High-tech methods of electrocardiography. Innovation and Investment. 2015;10:222-5. (In Russ.) Сунцова О. В., Рахманина М. А. Высокотехнологичные методы электрокардиографии. Инновации и Инвестиции. 2015;10:222-5.
3. Chaykovskaya MK, Sountsova OV. Remote monitoring of patient's ECG as part of the integrated approach in the observation of the patients with arrhythmias (case study). J New

Заключение

Сфера применения мобильной электроники постепенно приобретает все большие масштабы, охватывая множество направлений и сегментов использования гаджетов в повседневной жизни человека. Не обошли стороной сферу здравоохранения и смартфоны, которые стремительно превращаются в полноценные инструменты для профилактики, диагностики и контроля заболеваний. Технические возможности современных смартфонов позволяют применять их в качестве диагностических приборов при самом широком спектре заболеваний, а некоторые программы уже прошли сертификацию и одобрены для клинического применения в ведущих странах мира.

Современные штатные камеры, микрофоны и различные сенсоры смартфонов с каждым годом становятся все лучше, расширяя возможности устройств до недостижимых для некоторых специализированных медицинских приборов высот. И эти возможности необходимо использовать, учитывая распространение смартфонов среди населения, в т.ч. и на территории РФ.

Уже сегодня "умные" системы могут ставить правильные диагнозы в большинстве случаев. Если же подойти к их развитию, опираясь на концепцию гибридного интеллекта (совместное развитие человека и машины), то процент правильных диагнозов будет только расти. По мере накопления большого массива клинических данных, в процессе глубокого машинного обучения с элементами ИИ число ошибочных заключений будет приближаться к нулю. Для набора массива клинических данных, необходимых для обучения ИИ, достаточно уже имеющегося медицинского оборудования, а веб-камеры сегодня есть у каждого врача и в кармане, и в ординаторской. Развитие данного направления является необходимым и перспективным, а решение задачи лежит в плоскости интеграции врачебного сообщества с IT-специалистами.

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

- Medical Technologies, eEdition. 2017;1:129-34. (In Russ.) Чайковская М. К., Сунцова О. В. Удаленный мониторинг ЭКГ пациента, как часть комплексного подхода при ведении больных с нарушениями ритма сердца (случай из практики). Вестник новых медицинских технологий. 2017;1:129-34.
4. Fedorovich AA, Drapkina OM. Web capillaroscopy — a new method of non-invasive research of microcirculatory blood flow in human skin. Profilakticheskaya Meditsina. 2020;23(4):100-3. (In Russ.) Федорович А. А., Драпкина О. М. Веб-капилляроскопия — новый метод неинвазивного исследования микроциркуляторного кровотока в коже человека.

- Профилактическая медицина. 2020;23(4):100-3. doi:10.17116/profmed202023041100.
5. Fedorovich AA, Gorshkov AYu, Drapkina OM. Modern possibilities of non-invasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin. *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2020;19(4):87-91. (In Russ.) Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(4):87-91. doi:10.24884/1682-2020-19-4-87-91.
 6. Nachman D, Gepner Y, Goldstein N, et al. Comparing blood pressure measurements between a photoplethysmography-based and a standard cuff-based manometry device. *Scientific Reports*. 2020;10:16116. doi:10.1038/s41598-020-73172-3.
 7. Bashar SK, Han D, Hajeb-Mohammadalipour S, et al. Atrial fibrillation detection from wrist photoplethysmography signals using smartwatches. *Sci Rep*. 2019;9:15054. doi:10.1038/s41598-019-49092-2.
 8. Dorr M, Nohturfft V, Brasier N, et al. The Watch AF trial: SmartWATCHes for detection of atrial fibrillation. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):199-208. doi:10.1016/j.jacep.2018.10.006.
 9. Malerbi FK, Andrade RE, Morales PH, et al. Diabetic retinopathy screening using artificial intelligence and handheld smartphone-based retinal camera. *J Diabet Sci Technol*. 2021:1-8. doi:10.1177/1932296820985567.
 10. Udrea A, Mitra GD, Costea D, et al. Accuracy of a smartphone application for triage of skin based on machine learning algorithms. *Dermatol Venereol*. 2020;34(3):648-55. doi:10.1111/jdv15935.
 11. Haenssel HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-42. doi:10.1093/annonc/mdy166.
 12. Agarwal A, Selvam MKP, Sharma R, et al. Home sperm testing device versus laboratory sperm quality analyzer: comparison of motile sperm concentration. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1277-83. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.08.049.
 13. Shore J, Green M, Hardy A, et al. The compliance and cost-effectiveness of smartphone urinalysis albumin screening for people with diabetes in England. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(4):387-95. doi:10.1080/14737167.2019.1650024.
 14. Leddy J, Grenn JA, Yule C, et al. Improving proteinuria screening with mailed smartphone urinalysis testing in previously unscreened patients with hypertension: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2019;20:132. doi:10.1186/s12882-019-1324-z.
 15. Fozouni P, Son S, Derby MDL, et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISP-Cas13a and mobile phone microscopy. *Cell*. 2021;184:323-33. doi:10.1016/j.cell.2020.12.001.
 16. Ganguli A, Ornob A, Yu H, et al. Hands-free smartphone-based diagnostics for simultaneous detection of Zika, Chikungunya, and Dengue at point-of-care. *Biomed Microdevices*. 2017;19(4):73. doi:10.1007/s10544-017-0209-9.
 17. Laguarda J, Puig FH, Subirana B. COVID-19 artificial intelligence diagnosis using only cough recording. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2020;1:275-281. doi:10.1109/OJEMB.2020.3026928.
 18. Porter P, Claxton S, Brisbane J, et al. Diagnosing chronic obstructive airway disease on a smartphone using patient-reported symptoms and cough analysis: diagnostic accuracy study. *JMIR Form Res*. 2020;4(11):e24587. doi:10.2196/24587.
 19. Lyon G, Tiron R, Zaffaroni A, et al. Detection of sleep apnea using sonar smartphone technology. *Annual Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019;7193-6. doi:10.1109/EMBC.2019.8857836.
 20. Ghosal S, Das D, Venkanna U, et al. sHEMO: Smartphone spectroscopy for blood hemoglobin level monitoring in smart anemia-care. *IEEE Sensors J*. 2020;99:1. doi:10.1109/JSEN.2020.3044386.
 21. Poh MZ, McDuff DJ, Picard RW. Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation. *Optics Express*. 2010;18(10):10762-74. doi:10.1364/OE.18.010762.
 22. Scully CG, Lee J, Meyer J, et al. Physiological parameter monitoring from optical recordings with a mobile phone. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(2):303-6. doi:10.1109/TBME.2011.2163157.
 23. De Ridder B, Van Rompaey B, Kampen JK, et al. Smartphone apps using photoplethysmography for heart rate monitoring: Meta-analysis. *JMIR Cardiol*. 2018;2(1):e4. doi:10.2196/cardio.8802.
 24. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008585. doi:10.1161/JAHA.118.008585.
 25. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):105-7. doi:10.1001/jamacardio.2019.4004.
 26. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(2):e12795. doi:10.1111/anec.12795.
 27. Luo H, Yang D, Barszczyk A, et al. Smartphone-based blood pressure measurement using transdermal optical imaging technology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008857. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.008857.
 28. Fedorovich AA, Drapkina OM, Pronko KN, et al. Telemonitoring of capillary blood flow in the human skin: new opportunities and prospects. *Clin Pract*. 2018;15(2):561-7. doi:10.4172/clinical-practice.1000390.
 29. Lin S, Li Z, Fu B, et al. Feasibility of using deep learning to detect coronary artery disease based on facial photo. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4400-11. doi:10.1093/eurheartj/ehaa640.

Истинная аневризма левого желудочка при остром инфаркте миокарда: ближайшие и отдаленные исходы, прогностические факторы и лечение

Афонина О.С.^{1,2}, Кузьмина И.М.², Загребельный А.В.^{1,2}, Коков Л.С.², Марцевич С.Ю.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ". Москва, Россия

Важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости занимает инфаркт миокарда (ИМ), особенно ИМ осложненного течения, в т.ч. осложненный формированием аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Последняя является весьма грозным осложнением и приводит к таким жизнеугрожающим состояниям, как желудочковые нарушения ритма, сердечная недостаточность, тромбоэмболии. Целью обзора является анализ публикаций зарубежных и российских авторов о факторах риска, исходах и лечении пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ. Уделено внимание роли регистров в изучении данной проблемы, а также проведен анализ литературных данных о распространенности такого осложнения как ИМ в период пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019). Показано, что в регистрах острого коронарного синдрома, как правило, не содержится отдельных данных о пациентах со сформировавшейся аневризмой ЛЖ, факторах риска ее развития и исходах у этой группы пациентов. Постинфарктная аневризма ЛЖ может сформироваться только после трансмурального ИМ, поэтому представляется важным вести учет больных с диагнозом трансмуральный ИМ, в первую очередь в виде регистра.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, постинфарктная аневризма левого желудочка, трансмуральный инфаркт миокарда, осложнения инфаркта миокарда, регистры острого коронарного синдрома.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/06-2022

Рецензия получена 18/07-2022

Принята к публикации 05/09-2022



Для цитирования: Афонина О.С., Кузьмина И.М., Загребельный А.В., Коков Л.С., Марцевич С.Ю. Истинная аневризма левого желудочка при остром инфаркте миокарда: ближайшие и отдаленные исходы, прогностические факторы и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3310. doi:10.15829/1728-8800-2022-3310. EDN SUOSKE

True left ventricular aneurysm in acute myocardial infarction: immediate and long-term outcomes, prognostic factors, and treatment

Afonina O. S.^{1,2}, Kuzmina I. M.², Zagrebely A. V.^{1,2}, Kokov L. S.², Martsevich S. Yu.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²N. V. Sklifosovsky Research Institute of Ambulance of the Department of Health of Moscow. Moscow, Russia

An important place in the structure of cardiovascular morbidity is occupied by myocardial infarction (MI), especially complicated MI, including complicated by the formation of left ventricular (LV) aneurysm. The latter is a very formidable complication and leads to such life-threatening conditions as ventricular arrhythmias, heart failure, thromboembolism. The purpose of the review is to analyze the publications of foreign and Russian authors on risk factors, outcomes and treatment of patients with postinfarction LV aneurysm. Attention is paid to the role of registers in the study of this problem, as well as the analysis of literature data on the prevalence of such a complication as MI during the COVID-19 pandemic (COrona Virus Disease 2019). It is shown that the registers of acute coronary syndrome, as a rule, do not contain separate data on patients with a formed LV aneurysm, risk factors for its development and outcomes

in this group of patients. Postinfarction LV aneurysm can form only after transmural MI; therefore, it is important to keep records of patients diagnosed with transmural MI, primarily in the form of a register.

Keywords: left ventricular aneurysm, postinfarction left ventricular aneurysm, transmural myocardial infarction, complications of myocardial infarction, acute coronary syndrome registers.

Relationships and Activities: none.

Afonina O. S.* ORCID: 0000-0002-6635-9628, Kuzmina I. M. ORCID: 0000-0001-9458-7305, Zagrebely A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Kokov L. S. ORCID: 0000-0002-3167-3692, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: afonina-os@yandex.ru

Тел.: +7 (915) 216-17-69

[Афонина О.С.* — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6635-9628, Кузьмина И.М. — к.м.н., зав. научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9458-7305, Загребельный А.В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, врач кардиолог кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Коков Л.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. научным отделением неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3167-3692, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

*Corresponding author:
afonina-os@yandex.ru

Received: 06/06-2022
Revision Received: 18/07-2022
Accepted: 05/09-2022

For citation: Afonina O. S., Kuzmina I. M., Zagrebelny A. V., Kokov L. S., Martsevich S. Yu. True left ventricular aneurysm in acute myocardial infarction: immediate and long-term outcomes, prognostic factors, and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3310. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3310. EDN SUOSKE

ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ) — четко ограниченная истонченная рубцовая фиброзная стенка ЛЖ, сформировавшаяся в результате инфаркта миокарда (ИМ).
- Аневризма ЛЖ встречается в 5-38% случаях острого ИМ.
- Если пациенты не получают своевременное лечение, аневризма ЛЖ может вызвать множество жизнеугрожающих осложнений — сердечную недостаточность, желудочковые аритмии, системную эмболию и разрыв миокарда.

Что добавляют результаты исследования?

- В существующих регистрах острого коронарного синдрома в России нет данных о конкретной группе пациентов с аневризмой ЛЖ.
- Определена необходимость создания регистра острых трансмуральных ИМ для выявления пациентов с истинной аневризмой ЛЖ, оценки факторов риска ее возникновения, клинико-анамнестических характеристик данной категории пациентов, лечения и исходов этого заболевания.

Key messages

What is already known about the subject?

- Postinfarction aneurysm of the left ventricle (LV) is a clearly limited thinned scar fibrous wall of the left ventricle formed as a result of myocardial infarction.
- LV aneurysm occurs in 5-38% of cases of acute myocardial infarction.
- If patients do not receive timely treatment, an LV aneurysm can cause many complications, such as heart failure, ventricular arrhythmias, systemic embolism, and myocardial rupture.

What might this study add?

- In existing registries of acute coronary syndrome in our country, there is no data on a group of patients with left ventricular aneurysm.
- It is necessary to create a registry of acute transmural myocardial infarctions to identify patients with a true LV aneurysm. The register will help to identify risk factors for the formation of LV aneurysm, clinical and anamnestic characteristics, treatment, and outcomes of this category of patients.

Введение

В России по-прежнему сохраняются высокая заболеваемость, инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости занимает инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Несмотря на современное лечение, проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), ИМ до сих пор нередко сопровождается таким осложнением, как аневризма и тромбоз полости левого желудочка (ЛЖ). Поэтому актуальным является изучение частоты развития аневризмы ЛЖ, факторов риска ее формирования, оценка ближайших и отдаленных исходов заболевания. Постинфарктная аневризма ЛЖ может сформироваться только после трансмурального ИМ, поэтому важно вести учет больных с диагнозом трансмуральный ИМ в виде регистров.

Целью обзора является анализ публикаций зарубежных и российских авторов о факторах риска, исходах и лечении пациентов с постинфарктной

аневризмой ЛЖ. Уделено внимание роли регистров острого коронарного синдрома (ОКС) в изучении данной проблемы, а также проведен анализ литературных данных о распространенности такого осложнения ИМ в период пандемии COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019).

Методологические подходы

Поиск публикаций осуществлялся с помощью следующих баз данных: PubMed, Scopus, ELIBRARY за период 1986-2021гг. Основными ключевыми словами для поиска являлись: "аневризма ЛЖ", "постинфарктная аневризма ЛЖ", "осложнения ИМ", "регистры ОКС". Результатами поиска по ключевым словам явились 1762 работы, из которых было отобрано, и проанализировано в соответствии с целью статьи 39 источников литературы. Оставлена одна иностранная публикации старше пяти лет, в которой представлена классификация аневризм ЛЖ.

Обзор последних исследований о факторах риска образования аневризмы ЛЖ

| Литературный источник | Исследование | Годы | Количество пациентов | Ограничения | Предикторы образования аневризмы ЛЖ |
|-----------------------|---|-----------|---|---|---|
| Celebi S, et al. [5] | Влияние уровня NT-проBNP в плазме при поступлении для прогнозирования формирования аневризмы ЛЖ после острого ИМ с подъемом сегмента ST | 2011-2017 | 1519 пациентов с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. Из них 157 пациентов с аневризмой ЛЖ | Из исследования исключались пациенты: – с предшествующей СН – с кардиогенным шоком – с отеком легких – с клиренсом креатинина <30 мл/мин | – ИМ передней локализации – Отсутствие или большое время до реперфузионной терапии – Плохое коллатеральное коронарное кровообращение – Высокий уровень NT-проBNP – ФВ <50% – Класс по Killip >2 – Статус курения – Предшествующее АКШ – Возраст >65 лет |
| Zhang Z, et al. [6] | Прогностические факторы риска раннего формирования аневризмы ЛЖ у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST | 2013-2019 | 1823 пациента с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST. Из них 103 пациента с аневризмой ЛЖ | Из исследования исключались пациенты: – без коронарографии – с повторным ИМ – с неишемической кардиомиопатией – с тяжелыми пороками сердца | – Нарушение локальной сократимости передней стенки или верхушки ЛЖ – Женский пол – Высокий уровень NT-проBNP – Увеличение времени "симптом-баллон" – Наличие QS-зубцов на исходной ЭКГ |
| You J, et al. [7] | Факторы риска и отдаленный прогноз пациентов с аневризмой ЛЖ после острого переднего ИМ и первичного ЧКВ | 2012-2020 | 942 пациента с диагнозом ИМ передней локализации. Из них 150 пациентов с аневризмой ЛЖ | Из исследования исключались пациенты: – с неишемической кардиомиопатией – с тяжелыми пороками сердца – с врожденными пороками сердца – с миокардитом – с фибрилляцией предсердий – с аортоартериитом – с ангиодисплазией – с предшествующим АКШ – со злокачественной опухолью – если смерть наступила в течение 3 сут. после госпитализации | – Увеличение времени "симптом-баллон" – Высокие баллы по шкале SYNTAX – Снижение ФВ ЛЖ – Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ |

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование.

Результаты

Определение и классификация аневризмы ЛЖ

Истинная постинфарктная аневризма ЛЖ — четко ограниченная истонченная рубцовая фиброзная стенка ЛЖ, сформировавшаяся в результате ИМ. Аневризматическая стенка может быть как акинетичной (не двигаться во время сокращения сердца), так и дискинетичной (выбухать во время систолы) [2, 3].

Аневризма ЛЖ является серьезным осложнением трансмурального ИМ и, по данным разных авторов, встречается в 5-38% случаях [4-7]. Значительная вариабельность в частоте образования

аневризмы связана с применением в последнее время реперфузионного лечения. В дореперфузионный период распространенность такого осложнения ИМ была выше, в настоящее время аневризма ЛЖ диагностируется у 4-15% пациентов, перенесших ИМ. Пятилетняя выживаемость пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ при естественном течении заболевания колеблется в пределах 25-70% [3, 5, 8].

Существует ряд классификаций постинфарктной аневризмы ЛЖ: по форме, локализации, функции неаневризматического миокарда, структуре стенки.

По форме постинфарктные аневризмы ЛЖ классифицируют на диффузные и мешковидные. При диффузной аневризме ЛЖ имеется обширная область рубца, которая постепенно переходит в интактный миокард, такая аневризма имеет плоский контур. Мешковидная аневризма имеет округлую выпуклую полость и шейку [9].

Кроме того, аневризмы ЛЖ классифицируют по их локализации, которая будет зависеть от локализации ИМ. Чаще всего аневризма ЛЖ встречается при передних ИМ, при ИМ нижней локализации такое осложнение встречается в 4 раза реже. Аневризма задней стенки — крайне редкое явление [3]. Площадь постинфарктных аневризм может составлять от 5 до 50% площади ЛЖ. Обширными считаются аневризмы, занимающие >20% поверхности миокарда [10].

По функции неаневризматического миокарда аневризмы ЛЖ можно разделить на два типа (Stoney W, et al., 1994) [11]:

I тип — с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (>50%), нормокинезом сокращающейся части ЛЖ;

II тип — со снижением глобальной ФВ (<50%), имеющие гипокинез сокращающейся части ЛЖ.

По классификации Coltharp W, постинфарктные аневризмы ЛЖ делятся на три типа, в зависимости от кинетики базальных отделов ЛЖ [11]:

I тип — с нормокинезом базальных отделов передней и задней стенок ЛЖ (ФВ ≥50%);

II тип — с нормокинезом базальных отделов передней стенки и гипокинезом задней стенки ЛЖ (ФВ 45-35%);

III тип — с нормокинезом базальных отделов передней стенки и акинезом задней стенки ЛЖ (ФВ ≤35%).

По структуре стенки аневризмы ЛЖ делят на фиброзные, фиброзно-мышечные и мышечные.

Механизм образования постинфарктной аневризмы ЛЖ

В формировании аневризмы ЛЖ выделяют две фазы: фазу раннего развития и фазу дальнейшего ремоделирования. Началом фазы раннего развития является ИМ. У большинства пациентов предположить формирование аневризмы ЛЖ возможно в сроки от 48 ч до 2 нед. от начала ИМ [9]. Пораженный миокард характеризуется большей растяжимостью, по сравнению со здоровым, что способствует его деформации под действием постоянной нагрузки. Фаза дальнейшего ремоделирования наступает через 2-4 нед. после начала ИМ, когда начинается гранулирование сосудистой ткани. Далее через 6-8 нед. от начала ИМ гранулированная ткань заменяется фиброзной. По мере того, как миокард замещается фиброзной тканью, толщина стенки желудочка вследствие гибели миоцитов значительно уменьшается [9].

Факторы риска образования аневризмы ЛЖ

Большинство исследований по факторам риска образования аневризмы ЛЖ были проведены до широкого распространения ЧКВ. Последними по изучению предикторов аневризмы ЛЖ стали исследования Celebi S, et al. [5], Zhang Z, et al. [6], You J, et al. [7].

В исследовании Celebi S, et al. (2019) [5] определили, что реперфузия в ранние сроки заболевания, а также хорошее коллатеральное коронарное кровообращение препятствуют развитию аневризмы. В данном исследовании у пациентов, получавших фибринолитическую терапию или не получавших реперфузионную терапию, аневризма ЛЖ развивалась чаще, чем у пациентов после первичного ЧКВ. В 90% случаев аневризма ЛЖ диагностирована после ИМ передней локализации. Другими предикторами формирования аневризмы ЛЖ являлись возраст >65 лет и статус курения. Также исследователи выявили, что тяжесть ишемической болезни сердца, пол, сахарный диабет и артериальная гипертензия не оказывают влияния на развитие аневризмы ЛЖ [5].

Новым в исследовании Celebi S, et al. (2019) стала оценка уровня NT-proBNP (N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида) в течение первых 12 ч от начала загрудинных болей, которая показала, что данный маркер является значимым предиктором осложненного течения ИМ, в т.ч. формирования аневризмы ЛЖ. Исходный уровень NT-proBNP был достоверно выше у пациентов, у которых развилась аневризма после острого ИМ — $523,5 \pm 231,1$ vs $192,3 \pm 176,6$ пг/мл, соответственно ($p < 0,001$) [5]. Необходимо отметить, что на уровень NT-proBNP могут влиять и другие факторы, такие как пол, возраст, сопутствующие заболевания (ожирение, почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, онкологические заболевания, химиотерапия) [12].

В исследовании Zhang Z, et al. (2019) изучали факторы риска образования аневризмы ЛЖ в ранние сроки ИМ (до 15 сут. от момента госпитализации). По результатам исследования предикторами раннего образования аневризмы ЛЖ являются женский пол, высокий уровень NT-proBNP, увеличение времени "симптом-баллон", нарушения локальной сократимости передней стенки и верхушки ЛЖ [6].

You J, et al. (2021) исследовали факторы образования аневризмы ЛЖ у пациентов с ИМ передней локализации после первичного ЧКВ. Исследователи выявили, что предикторами образования аневризмы ЛЖ у данной группы пациентов стало увеличение времени "симптом-баллон" (>3,25 ч), а также высокие баллы по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [7]. В таблице 1 приведены данные вышеперечисленных исследований.

Клиническая картина

Стенокардия является наиболее частым клиническим симптомом аневризмы ЛЖ, что объясняется объемной перегрузкой ЛЖ и, как следствие, увеличением потребления кислорода. Сама по себе аневризма лишена нервных окончаний и не способна давать болевой синдром, однако в результате нарушения кровоснабжения живого миокарда около аневризмы или его перегрузки может возникать загрудинная боль. Многососудистое поражение коронарного русла, наблюдающееся у таких пациентов более чем в половине случаев, также может объяснить наличие загрудинной боли [13].

Второй по частоте симптом у таких пациентов — одышка и другие проявления сердечной недостаточности (СН), возникающие вследствие сочетания систолической и диастолической дисфункции ЛЖ.

Более чем у трети пациентов предсердные или желудочковые аритмии вызывают учащенное сердцебиение, потерю сознания или внезапную смерть, а также усугубляют стенокардию и клинические проявления СН [9].

Осложнения

Если пациенты не получают своевременное лечение, аневризма ЛЖ может вызвать множество жизнеугрожающих осложнений. В исследовании Vallabhajosyula S, et al. [14], в которое включили 11622528 пациентов с острым ИМ, было установлено, что аневризма ЛЖ коррелирует с развитием жизнеопасных осложнений. Желудочковые нарушения ритма, кардиогенный шок, механические осложнения, остановка сердца и СН достоверно чаще выявлялись в группе пациентов с аневризмой ЛЖ. В когорте пациентов с аневризмой ЛЖ отмечено более длительное время пребывания в стационаре и более высокие затраты на госпитализацию [14].

По данным ряда исследований известно, что аневризма может быть одним из факторов риска смерти в течение года у пациентов с перенесенным ИМ. Смертность пациентов с аневризмой ЛЖ более чем в 6 раз выше, чем у пациентов без аневризмы [15].

Еще одним грозным осложнением аневризмы ЛЖ является системная эмболия. Это сопряжено с образованием тромба в полости аневризмы ЛЖ. В настоящее время частота тромбоэмболических осложнений существенно снизилась благодаря применению антикоагулянтной и дезагрегантной терапии и составляет ~1,5% [16]. В свою очередь факторами риска образования тромба в полости ЛЖ, по данным исследований, являются передний ИМ, наличие аневризмы ЛЖ, низкая ФВ, несвоевременное ЧКВ [17, 18].

Диагностика

Современные методы диагностики аневризмы ЛЖ включают электрокардиографию (ЭКГ),

эхокардиографию (ЭхоКГ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), сцинтиграфию миокарда.

По данным ЭКГ аневризму ЛЖ можно только предположить. Для аневризмы на ЭКГ характерен комплекс QS, реже Qr, а также "застывший" подъем сегмента ST, т.е. ЭКГ не претерпевает характерных изменений по стадиям ИМ. Подъем сегмента ST может иметь как вид монофазной кривой, так и может сочетаться с отрицательным зубцом T. Известно, что чувствительность стойкой элевации сегмента ST при аневризмах ЛЖ составляет 90%. Кроме этого, у пациентов с аневризмой может и отсутствовать типичный подъем сегмента ST. В литературе описаны случаи аневризмы со стойкими депрессиями сегмента ST на ЭКГ, фрагментированным комплексом QRS (fQRS) в прекардиальных отведениях, инверсией зубца T. Стоит отметить, что приведенные изменения ЭКГ не являются патогномоничными для аневризмы ЛЖ. Такие изменения могут быть характерны и для больных с обширным трансмуральным ИМ. Поэтому диагноз аневризмы ЛЖ необходимо устанавливать по совокупности результатов, полученных разными методами исследования [19, 20].

Основным и рутинным методом диагностики аневризм ЛЖ является ЭхоКГ исследование. Истинная аневризма на ЭхоКГ выглядит как аномальное движение стенки ЛЖ во время систолы, а также проявляется патологическим контуром во время диастолы и истончением стенки ЛЖ. Кроме того, ЭхоКГ является важным исследованием для выявления тромбов в полости аневризмы, оценке размеров аневризмы ЛЖ, а также для отбора пациентов на аневризмэктомии [2].

КТ является еще одним надежным методом визуализации аневризм ЛЖ. КТ сердца может дать представление о состоянии стенки аневризмы и наличии тромба в ней, а также о локализации аневризмы [21].

Одним из основных методов диагностики ремоделирования ЛЖ и визуализации фиброзных изменений миокарда является МРТ с контрастированием. С помощью МРТ возможно дифференцировать субэндокардиальное и трансмуральное повреждение миокарда, визуализировать аневризму ЛЖ, пристеночный тромбоз [22].

Сцинтиграфия миокарда применяется для оценки его жизнеспособности и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с аневризмой ЛЖ, а также для прогнозирования восстановления функции ЛЖ после реваскуляризации миокарда [23].

Дифференциальная диагностика истинной аневризмы ЛЖ и псевдоаневризмы

Важно отличать истинную аневризму ЛЖ от псевдоаневризмы. Истинная аневризма образована стенками ЛЖ. Стенки псевдоаневризмы обра-

зованы эпикардом, перикардом и организованным тромбом. По сути, псевдоаневризма является ограниченным разрывом свободной стенки ЛЖ. В отличие от истинных аневризм, псевдоаневризмы ЛЖ требуют срочного хирургического вмешательства из-за высокого риска разрыва. В современной литературе сообщается, что 30-45% желудочковых псевдоаневризм разрываются [24].

Большинство псевдоаневризм формируются после ИМ нижней локализации. Только 4% истинных аневризм локализуются по нижней или заднебоковой стенкам [24].

Изменение ЭКГ в виде стойкого подъема сегмента ST в области инфаркта наблюдается как при аневризмах, так и при псевдоаневризмах. Диагностика псевдоаневризм с помощью трансторакальной ЭхоКГ может быть затруднена, т.к. не всегда удается визуализировать место разрыва при двухмерной ЭхоКГ. Более высокую диагностическую ценность имеют ангиография, чреспищеводная ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца.

Дифференциальная диагностика истинных аневризм и псевдоаневризм является сложной задачей, для установления правильного диагноза часто необходима мультимодальная визуализация сердца. Однако эти методы визуализации не лишены ограничений, и иногда окончательный диагноз устанавливается только во время хирургического вмешательства [24, 25].

Лечение

Тактика лечения больных, перенесших ИМ с формированием аневризмы ЛЖ, имеет индивидуальный подход и зависит от размера аневризмы и ее клинических проявлений. Медикаментозная терапия с помощью ряда препаратов, таких как β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины, может эффективно предотвратить или ограничить дилатацию ЛЖ, снизить проявление клинических симптомов, продлить жизнь и улучшить ее качество. Однако медикаментозная терапия может не оказывать влияния на пациентов с большими размерами аневризмы ЛЖ. Пятилетняя выживаемость у бессимптомных пациентов на фоне медикаментозного лечения, по данным исследования, опубликованного в 2019г, составляет от 47 до 70% [15].

Хирургическое лечение аневризмы ЛЖ путем резекции с одновременным аортокоронарным шунтированием является эффективным способом для отдельных групп пациентов. В настоящее время применяются два подхода для хирургического лечения аневризм ЛЖ — линейная пластика и пластика ЛЖ с заплатой. Чаще методом выбора хирургического лечения является пластика по Dog — эндоventрикулярная циркулярная пластика с применением заплаты. Эта методика обеспечивает улучшение геометрии ЛЖ и уменьшение напряжения

мышечных волокон, что приводит к снижению потребления миокардом кислорода, увеличению ФВ ЛЖ, уменьшению конечного диастолического давления ЛЖ и объема ЛЖ [9, 26]. Проводились исследования, в которых сравнивали исходы пациентов после линейной пластики ЛЖ и пластики с помощью заплаты, в которых не было выявлено преимуществ одного вида пластики перед другим [27, 28].

Показанием к оперативному вмешательству является наличие стенокардии, застойной СН рефрактерной к медикаментозной терапии, жизнеугрожающих желудочковых аритмий, индекс конечного диастолического объема $>100-120$ мл/м², снижение ФВ, большой объем аневризмы ЛЖ (20-35% от размера ЛЖ), индуцированная ишемия при проведении провокационных тестов у асимптомных больных, а также риск разрыва или образования ложной аневризмы ЛЖ [26, 29].

Пациентам с асимптомными небольшими аневризмами, а также с отрицательными провокационными тестами оперативное лечение не показано. Необходимо наблюдение таких пациентов, проведение каждые полгода ЭхоКГ для оценки динамики размеров ЛЖ и ФВ. Больным с отрицательной динамикой ЭхоКГ-показателей (при увеличении размеров ЛЖ и снижении ФВ) следует рекомендовать оперативное вмешательство [26, 29].

Целью хирургического лечения постинфарктных аневризм ЛЖ является устранение участков асинергии, как причины его ремоделирования, восстановление правильной эллиптической формы и физиологического диастолического объема, а также исключение зон, способных вызвать жизнеугрожающие нарушения ритма. Хирургическое лечение постинфарктных аневризм улучшает функцию ЛЖ, что подтверждается уменьшением признаков СН и стенокардии, увеличением толерантности к физической нагрузке и, как следствие, улучшением качества жизни пациентов [8, 26, 29].

В настоящее время в нашей стране отмечается уменьшение количества хирургических вмешательств по поводу осложнений ИМ, особенно резекций аневризм ЛЖ (715 в 2019г, 491 в 2020г). Госпитальная летальность после хирургического лечения постинфарктной аневризмы ЛЖ на настоящий момент составляет 3-7%. По данным ежегодного статистического сборника 2020г, средняя летальность после операций по поводу аневризм ЛЖ составила 3,01% [1]. Стоит отметить, что в последние годы, в связи с совершенствованием хирургических техник, послеоперационная летальность снизилась (до 1980г этот показатель был на уровне 10-20%). Чаще всего причиной госпитальной летальности является прогрессирующая СН (~64% случаев) [8, 26]. Факторами, повышающими риск госпитальной смертности, являются пожилой возраст, женский пол, неполная реваскуляризация ми-

окарда, экстренная операция, выраженная СН, ФВ <30%, сопутствующее протезирование митрального клапана, сердечный индекс <2,1 л/м² в мин, среднее давление в легочной артерии >33 мм рт.ст., креатинин >1,8 мг/дл, конечное диастолическое давление >20 мм рт.ст. [8, 26]. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения постинфарктной аневризмы ЛЖ составляет 60-85% [26].

В исследовании Sui Y, et al. (2019) проведен сравнительный анализ эффективности методов лечения аневризмы ЛЖ. Результаты показали, что функция ЛЖ после хирургического лечения улучшалась, в этой группе у пациентов отмечено более значимое увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ, чем в группе медикаментозного лечения и ЧКВ. Однако статистически значимых различий в количестве летальных исходов и рецидивов в этих группах не было [15].

В последние годы были предложены методы малоинвазивной реконструкции ЛЖ. Одним из таких вмешательств является LIVE-процедура (less invasive ventricular enhancement), с использованием чрескожного доступа и миниторакотомии. Система Revivent TC™ (BioVentric Inc., Сан-Рамон, Калифорния, США) используется для пликации рубцовой ткани и удаления аневризмы ЛЖ. Эта процедура может стать методом выбора у пациентов с высоким хирургическим риском, т.к. она выполняется без индуцированной кардиopleгии, искусственного кровообращения и вентрикулотомии. По результатам проведенных исследований, данная малоинвазивная реконструкция ЛЖ способна уменьшить объем ЛЖ, улучшить ФВ. У пациентов было отмечено уменьшение проявлений СН, в виде снижения класса по NYHA (New York Heart Association) и увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы. Однако LIVE-процедура имеет ряд ограничений. Она может быть выполнена только пациентам с передне-перегородочными аневризмами в связи с техническими особенностями размещения системы. Ограничения для проведения данной процедуры будут иметь пациенты с высоким риском кровотечения или противопоказаниями к антикоагулянтной терапии (в связи с необходимостью принимать варфарин в течение 3 мес. после операции), пациенты, имеющие подтвержденный тромбоз полости левого предсердия или ЛЖ. Кроме того, возможны следующие осложнения операции: аритмии, рестрикция и перфорация правого желудочка, инсульт, дефект межжелудочковой перегородки, повреждение створок трикуспидального клапана. Тем не менее, LIVE-процедура кажется многообещающей стратегией лечения передне-перегородочных аневризм ЛЖ. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы установить влияние LIVE-процедуры на краткосрочные и долгосрочные исходы [30].

Аневризма ЛЖ в период пандемии COVID-19

Известно, что в европейских странах, а также в США за время пандемии количество госпитализаций с ОКС снизилось. По данным исследования, проведенного Европейским обществом кардиологов, выявлено, что госпитализации по поводу ОКС с подъемом сегмента ST уменьшились на >40%. Главным образом, это связано со страхом заражения COVID-19 в стационарах. Позднее время госпитализации пациентов с ИМ сопряжено с увеличением механических осложнений, которые в настоящее время стали редким явлением в связи с проведением реперфузионного лечения. В литературе описывается достаточное количество случаев с механическими осложнениями (разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв папиллярных мышц, аневризма ЛЖ) в эпоху COVID-19. Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых отмечали увеличение числа механических осложнений в период пандемии. Однако в этих исследованиях анализировали такие осложнения, как разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв папиллярных мышц. Мы не нашли исследований, посвященных изучению частоты аневризм ЛЖ во время пандемии, в литературе приводятся только отдельные клинические случаи [31, 32].

Пациенты с истинной аневризмой ЛЖ в регистрах ОКС

Для оценки исходов заболевания, а также полноты выполнения клинических рекомендаций и достижения результатов лечения крайне важно ведение регистров кардиологических заболеваний. По приказу Министерства здравоохранения РФ ведутся регистры артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической СН, ОКС [33].

"...Регистр — это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.), и которая служит предопределенной научной, клинической или организационно-методической цели..." [34].

Регистры позволяют решить ряд задач: получить данные о реальном лечении пациентов с различными заболеваниями, соответствии данного лечения клиническим рекомендациям, его эффективности и влиянии на прогноз пациентов, а также выявлении факторов риска данной категории больных [35].

Из зарубежных регистров ОКС наиболее известны GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) и регистры Европейского общества кардиологов — EHS-ACS-I (Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes-I), EHS-ACS-II, EHS-ACS-III [36].

В России было проведено проспективное исследование для изучения ОКС по протоколу регистра GRACE в 2000-2001гг. В 2006-2008гг была инициирована программа EHS-ACS-Registry (Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes Registry), где также принимали участие российские стационары. В 2009г был запущен Российский регистр ОКС в рамках национального проекта "Здоровье" [36]. В 2007-2008гг был проведен регистр РЕКОРД (Российский рЕгистр острых КОРОнарных синДромов), а в 2009-2011гг — регистр РЕКОРД-2. В 2015г был проведен общероссийский регистр ОКС "РЕКОРД-3" [37]. В 2005-2007гг был начат ретро-проспективный госпитальный регистр острого ИМ ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда), а в 2013-2018гг — проводился проспективный госпитальный регистр ОКС ЛИС-3 [29, 38].

Во всех перечисленных регистрах, как зарубежных, так и Российских, изучали характеристики больных с ОКС, их сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, медикаментозное лечение, выполнение инвазивных процедур, исходы заболевания [29, 36-38]. Однако ни в одном из этих регистров нет отдельных данных о пациентах со сформировавшейся аневризмой ЛЖ, факторах риска ее

образования и исходах заболевания у этой группы пациентов.

Заключение

Постинфарктная аневризма ЛЖ является серьезным осложнением ИМ, т.к. приводит к повышению риска смерти у пациентов, перенесших ИМ, а также к другим жизнеугрожающим состояниям.

Существующие регистры ОКС в России, в основном, изучают госпитальную летальность, применяемую терапию, ее соответствие клиническим рекомендациям. Нет данных о конкретной группе пациентов с аневризмой ЛЖ, о лечении данной категории пациентов, о факторах риска ССЗ, а также о факторах риска образования аневризмы ЛЖ у таких пациентов. Это показывает необходимость создания регистра острых трансмуральных ИМ для выявления пациентов с истинной аневризмой ЛЖ, оценки факторов риска ее возникновения, клинико-анамнестических характеристик данной категории пациентов, лечения и исходов этого заболевания.

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

Литература/References

1. Bokeria LA, Milevskaya EB, Pryanishnikov VV, et al. Cardiovascular surgery — 2020. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system: An annual statistical collection. Moscow: A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 2021. p. 294. (In Russ.) Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Прянишников В. В. и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2020. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения: Ежегодный статистический сборник. Москва: Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, 2021. с. 294. ISBN: 978-5-7982-0425-0.
2. Otto K. Clinical echocardiography: a practical guide. M.: Logosphere, 2019. p. 1320. (In Russ.) Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019. с. 1320. ISBN: 5986570642.
3. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). Eurasian Journal of Cardiology. 2020;1:4-77. (In Russ.) Староверов И. И., Шахнович Р. М., Гиляров М. Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСнST). Евразийский кардиологический журнал. 2020;1:4-77. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.
4. Albuquerque KS, Indiani JMC, Martin MF, et al. Asymptomatic apical aneurysm of the left ventricle with intracavitary thrombus: a diagnosis missed by echocardiography. Radiol Bras. 2018;51(4):275-6. doi:10.1590/0100-3984.2016.0199.
5. Celebi S, Celebi OO, Cetin S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Arq Bras Cardiol. 2019;113(6):1129-37. doi:10.5935/abc.20190226.
6. Zhang Z, Guo J. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Heart Lung. 2020;49(1):80-5. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.09.005.
7. You J, Gao L, Shen Y, et al. Predictors and long-term prognosis of left ventricular aneurysm in patients with acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era. J Thorac Dis. 2021;13(3):1706-16. doi:10.21037/jtd-20-3350.
8. Pasechnik IN, Timashkov DA, Molochkov AV, et al. Giant postinfarction aneurysm of the left ventricle of the heart. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2017;3:120-4. (In Russ.) Пасечник И. Н., Тимашков Д. А., Молочков А. В. и др. Гигантская постинфарктная аневризма левого желудочка сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017;3:120-4.
9. Ruzza A, Czer LSC, Arabia F, et al. Left Ventricular Reconstruction for Postinfarction Left Ventricular Aneurysm: Review of Surgical Techniques. Tex Heart Inst J. 2017;44(5):326-35. doi:10.14503/THIJ-16-6068.
10. Farzudtinov AF, Zatevakhina MV. Pathophysiology of postinfarction aneurysm of left ventricle. Anesteziologiya i reanimatologiya 2016;61(4):244-8. (In Russ.) Фарзудтинов А. Ф., Затевахина М. В. Патопфизиология постинфарктной аневризмы левого желудочка. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(4):244-8. doi:10.18821/0201-7563-2016-4-244-248.
11. Coltharp WH, Hoff SJ, Stoney WS, et al. Ventricular aneurysmectomy. A 25-year experience. Ann Surg. 1994;219(6):707-13. doi:10.1097/0000658-199406000-00015.

12. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S4):4140. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S4):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
13. Popov LV, Vahromeeva MN, Vahromeeva AY, et al. Successful correction of postinfarction left ventricular aneurysm with a large area of cicatricial lesions. Bulletin Pirogov National Medical Surgical Center. 2019;14(2):118-21. (In Russ) Попов Л. В., Вахромеева М. Н., Вахромеева А. Ю. и др. Успешная коррекция постинфарктной аневризмы левого желудочка с большой зоной рубцового поражения. Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2019;14(2):118-21. doi:10.25881/ВРNMSC.2019.92.19.024.
14. Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, et al. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2020;133:32-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.043.
15. Sui Y, Teng S, Qian J, et al. Treatment outcomes and therapeutic evaluations of patients with left ventricular aneurysm. J Int Med Res. 2019;47(1):244-51. doi:10.1177/0300060518800127.
16. Bulluck H, Chan MHN, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20(1):72. doi:10.1186/s12968-018-0494-3.
17. You J, Wang X, Wu J, et al. Predictors and prognosis of left ventricular thrombus in post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction after percutaneous coronary intervention. J Thorac Dis. 2018;10(8):4912-22. doi:10.21037/jtd.2018.07.69.
18. Zhang Q, Zhang Z, Jin L, et al. Prognosis and New Predictors of Early Left-Ventricular Thrombus Following ST-Elevation Myocardial Infarction. Int J Gen Med. 2021;14:8991-9000. doi:10.2147/IJGM.S343418.
19. Orlov VN. Manual of electrocardiography. 9. М.: МИА, 2017. p. 560. (In Russ.) Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. 9-е. М.: МИА, 2017. с. 560. ISBN 978-5-8948-1983-9.
20. Ola O, Dumancas C, Mene-Afejuku TO, et al. Left Ventricular Aneurysm May Not Manifest as Persistent ST Elevation on Electrocardiogram. Am J Case Rep. 2017;18:410-13. doi:10.12659/ajcr.902884.
21. Urazova GE, Polyakov DS, Tarasyuk ES, et al. The possibilities of multispiral computed tomography (MSCT) of the heart with contrast in the diagnosis of left ventricular aneurysm. Amur Medical J. 2019;4(28):77-81. (In Russ.) Уразова Г. Е., Поляков Д. С., Тарасюк Е. С. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием в диагностике аневризмы левого желудочка. Амурский медицинский журнал. 2019;4(28):77-81. doi:10.22448/AMJ.2019.4.77-81.
22. Silin AY, Lesnyak VN. Magnetic resonance imaging of heart in clinical practice. Journal of Clinical Practice. 2013;4(1):67-71. (In Russ.) Силин А. Ю., Лесняк В. Н. Магнитно-резонансная томография сердца в клинической практике. Клиническая практика. 2013;4(1):67-71. doi:10.17816/clinpract4167-71.
23. Makarova EV, Minin SM, Chernov VI, et al. Scintigraphy assessment of ischemic myocardial viability in patients with post-infarction left ventricular aneurysm. Russian Journal of Cardiology. 2007;(6):22-6. (In Russ.) Макарова Е. В., Минин С. М., Чернов В. И. и др. Сцинтиграфическая оценка жизнеспособности ишемизированного миокарда у пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2007;(6):22-6.
24. Bisoyi S, Dash AK, Nayak D, et al. Left ventricular pseudoaneurysm versus aneurysm a diagnosis dilemma. Ann Card Anaesth. 2016;19(1):169-72. doi:10.4103/0971-9784.173042.
25. Fernandes RM, Mota T, Azevedo P, et al. Giant Left Ventricular (Pseudo?) Aneurysm Complicating Anterior Myocardial Infarction. JACC Case Rep. 2020;3(2):334-8. doi:10.1016/j.jaccas.2020.05.103.
26. Pavlov AV, Gordeev ML, Tereshchenko VI. Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysms. Almanac of clinical medicine. 2015; 38:105-12. (In Russ.) Павлов А. В., Гордеев М. Л., Терещенко В. И. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка. Альманах клинической медицины. 2015; 38:105-12. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-19-23.
27. Wang X, He X, Mei Y, et al. Early results after surgical treatment of left ventricular aneurysm. J Cardiothorac Surg. 2012;7:126. doi:10.1186/1749-8090-7-126.
28. Yan J, Jiang SL. Impact of surgical ventricular restoration on early and long-term outcomes of patients with left ventricular aneurysm: A single-center experience. Medicine (Baltimore). 2018;97(41):1-6. doi:10.1097/MD.0000000000012773.
29. Martsevich SYu, Semenova YuV, Kutishenko NP, et al. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(1):63-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Семенова Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в "портрете" больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(1):63-8. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
30. Brinza C, Cinteza M, Popa IV, et al. Safety and efficacy of less-invasive ventricular enhancement procedure with the transcatheter Revivent TCTM system in patients with left ventricular aneurysm: a systematic review. Rev Cardiovasc Med. 2021;22(2):445-52. doi:10.31083/j.rcm2202050.
31. Goraya MHN, Kalsoom S, Almas T, et al. Simultaneous Left Ventricular Aneurysm and Ventricular Septal Rupture Complicating Delayed STEMI Presentation: A Case-Based Review of Post-MI Mechanical Complications Amid the COVID-19 Pandemic. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021;9:1-12. doi:10.1177/23247096211031135.
32. Kitahara S, Fujino M, Honda S, et al. COVID-19 pandemic is associated with mechanical complications in patients with ST-elevation myocardial infarction. Open Heart. 2021;8(1):1-6. doi:10.1136/openhrt-2020-001497.
33. Erlikh AD. Russian registries of cardiovascular diseases: from existing problems to perspectives. Cardio-IT. 2016;3(4):1-4. (In Russ.) Эрликх А. Д. Российские регистры сердечно-сосудистых заболеваний: от существующих проблем к потенциальным возможностям. Кардио-ИТ. 2016;3(4):1-4. doi:10.15275/cardioit.2016.0402.
34. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии. основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная терапия

- ипрофилактика. 2013;12(1):4-9. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
35. Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patient registers: structure, functions, possibilities of use. *Pharmacoeconomics*. 2011;4(4):3-7. (In Russ.) Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сороковиков И. В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*. 2011;4(4):3-7.
36. Ehrlich AD. Registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics and place in clinical practice. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(4):30-9. (In Russ.) Эрлих А. Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(4):30-9.
37. Ehrlich AD. 12-month outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the National registry "RECORD-3". *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А. Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в Российский регистр "РЕКОРД-3". *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
38. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *The Clinician*. 2011;5(1):24-7. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гинзбург М. Л., Кутишенко Н. П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". *Клиницист*. 2011;5(1):24-7. doi:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.

Причины одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ярмедова С. Ф.^{1,2}, Явелов И. С.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУ "Городская клиническая больница им. Е. О. Мухина" Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Одышка является распространенным изнурительным и лимитирующим качество жизни симптомом, что приводит к частым обращениям за медицинской помощью. В обзоре суммированы данные о причинах одышки у стабильных больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), с установленным диагнозом ИБС, а также у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для отбора публикаций использованы поисковые платформы PubMed, Science Direct, Google Scholar и eLibrary, в обзор включены публикации с 2009 по 2021гг. У больных с подозрением на ИБС, жалующихся на одышку, помимо ишемии миокарда, не всегда связанной со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, описаны следующие причины одышки: бронхиальная обструкция, психогенная гипервентиляция, депрессия. При изучении пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями причины одышки оказались еще более разнообразными: преходящая ишемия миокарда (в т.ч. в случаях, когда причина одышки первоначально представляется неишемической), хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, патология клапанов сердца, нарушения функции щитовидной железы, заболевания легких, ожирение, анемия

и др. Таким образом, несмотря на ограниченность фактических данных, очевидно, что при наличии приступообразной одышки у больных стабильной ИБС причины ее многообразнее, чем преходящая ишемия миокарда.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, одышка, ишемия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/06-2022

Рецензия получена 04/07-2022

Принята к публикации 08/07-2022



Для цитирования: Ярмедова С. Ф., Явелов И. С., Драпкина О. М. Причины одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3334. doi:10.15829/1728-8800-2022-3334. EDN SMSFNT

Causes of shortness of breath in patients with stable coronary heart disease

Yarmedova S. F.^{1,2}, Yavelov I. S.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²E. O. Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. Moscow, Russia

Shortness of breath is a common debilitating and limiting the quality of life symptom, which leads to frequent requests for medical help. The review summarizes data on the causes of shortness of breath in stable patients with suspected coronary heart disease (CHD), with an established diagnosis of CHD, as well as in patients with other cardiovascular diseases. PubMed, Science Direct, Google Scholar, and eLibrary search platforms were used for the selection of publications, the review includes publications from 2009 to 2021. Patients with suspected coronary artery disease complaining of shortness of breath, in addition to myocardial ischemia, not always associated with stenosing atherosclerosis of the coronary arteries. The following causes of shortness of breath are described: bronchial obstruction, psychogenic hyperventilation, and depression. When studying patients with other cardiovascular diseases, the causes of shortness of breath turned out to be even more diverse: transient myocardial ischemia (including in cases where the cause of shortness of breath initially appears to be non-ischemic), chronic heart failure, cardiac arrhythmias, pathology of

the heart valves, thyroid dysfunction, lung diseases, obesity, anemia, etc. Thus, despite the limited evidence, it is obvious that in the presence of paroxysmal dyspnea in patients with stable coronary heart disease, its causes are more diverse than transient myocardial ischemia.

Keywords: stable ischemic heart disease, shortness of breath, myocardial ischemia.

Relationships and Activities: none.

Yarmedova S. F.* ORCID: 0000-0002-9102-175X, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0001-6581-4521.

*Corresponding author: gottagetaway@mail.ru

Received: 20/06-2022

Revision Received: 04/07-2022

Accepted: 08/07-2022

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gottagetaway@mail.ru

Тел.: +7 (915) 238-52-88

[Ярмедова С. Ф.* — аспирант отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9102-175X, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521].

For citation: Yarmedova S. F., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Causes of shortness of breath in patients with stable coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(9):3334. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3334. EDN SMSFNT

АЦХ — ацетилхолин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФН — физическая нагрузка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, SAQ — Seattle Angina Questionnaire, RDS — the Rose Dyspnea Scale, FetCO₂ — концентрация углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Одышка у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) может быть эквивалентом стенокардии.
- Ишемия не всегда является причиной одышки у больных стабильной ИБС.
- Данные о причинах одышки у больных стабильной ИБС ограничены.

Что добавляют полученные результаты?

- Представленные данные характеризуют причины одышки у больных с несомненной ИБС, у больных с подозрением на ИБС и у больных с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Key messages

What is already known about the subject?

- Shortness of breath in patients with stable ischemic heart disease (CHD) may be equivalent to angina pectoris.
- Ischemia does not always cause shortness of breath in patients with stable CHD.
- Data on the causes of dyspnea in patients with stable CHD are limited.

What might this study add?

- The presented data characterize the causes of shortness of breath in patients with undoubted CHD, patients with suspected coronary heart disease, and patients with other diseases of the cardiovascular system.

Одышка является распространенным изнурительным и лимитирующим качество жизни симптомом, что приводит к частым обращениям за медицинской помощью. Приступообразную одышку при физической нагрузке (ФН) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) нередко расценивают как свидетельство преходящей ишемии миокарда [1]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов от 2019г указано, что одышка, как единственный или основной симптом, может свидетельствовать о стенокардии с предтестовой вероятностью наличия обструктивного коронарного атеросклероза, близкой к атипичным симптомам [2]. Вместе с тем очевидно, что причины одышки у больных стабильной ИБС многообразнее [3-5]. Работ, посвящённых выявлению причин одышки у пациентов со стабильным течением ИБС, опубликовано крайне мало.

Цель обзора — анализ публикаций с изложением результатов исследований по поиску причин одышки и критериев дифференциации генеза одышки у больных стабильной ИБС.

Методологические подходы. С помощью интернет-платформ PubMed, Science Direct, Google Scholar и eLibrary проведён поиск работ, опубликованных в 2009-2021гг. Использовали ключевые фразы: стабильная ишемическая болезнь сердца (stable ischemic heart disease), одышка (dyspnea), ишемия миокарда (myocardial ischemia). Отбирали статьи, в которых выделена группа больных с одышкой, и для нее отдельно представлены ре-

зультаты анализа. В процессе поиска исключали статьи, посвященные генезу одышки у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемической этиологии или у больных острыми формами ИБС, которые составили основной пул найденных работ. В анализ включено 9 публикаций, в которых подходы к обследованию больных наиболее приближены к реалиям сегодняшнего дня.

Результаты

Одышка при подозрении на ИБС

В исследовании Jönsson A, et al. (2018) [6] у 400 амбулаторных больных (средний возраст 66 лет, 45% женщин) с жалобами на одышку или дискомфорт в грудной клетке без установленного ранее диагноза хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) были выполнены фармакологический стресс-тест с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и спирометрия. Наличие ХОБЛ по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018г было диагностировано у 180 (45,0%) из них, ишемия миокарда — у 55 (13,8%). Клиническая симптоматика (наличие одышки, дискомфорта в грудной клетке) не различалась у больных ХОБЛ, ишейей миокарда и нормальными показателями по результатам проведенных проб. С наличием ХОБЛ коррелировало только курение. Таким образом, среди амбулаторных пациентов среднего возраста, обследованных в связи с подозрением на ишемию миокарда, ХОБЛ, впервые выявленная при

углубленном обследовании, имела место чаще, чем ишемия миокарда, и представленные симптомы не дифференцировали эти находки. Очевидно, что пациентам с жалобами на одышку, проходящим обследование для выявления преходящей ишемии миокарда, должна быть дополнительно проведена спирометрия, особенно если имеется длительный анамнез курения.

Одышка при установленном диагнозе ИБС

По данным крупного регистра SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register) у стабильных больных с клиникой, характерной для стенокардии, частота выявления интактных коронарных артерий (КА) или гемодинамически незначимых стенозов при коронарной ангиографии (КАГ) может достигать 40% [7]. Очевидно, что во многих подобных случаях возможны другие патогенетические механизмы возникновения ишемии миокарда.

В проспективном исследовании ACOVA (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) оценивалась частота наличия вазоспазма, спровоцированного интракоронарным введением ацетилхолина (АЦХ) во время диагностической КАГ у больных с болью в грудной клетке или одышкой при ФН [8]. Из 304 обследованных (средний возраст 66 ± 10 лет, 50% мужчин) у 139 (46%) имелся стеноз $>50\%$ как минимум в одной КА, у 21 (7%) — стенозы 20–49%, у 144 (47%) КА были полностью проходимы либо отмечалось их незначительное стенозирование ($<20\%$). В 124 (86%) случаях внутрикороноарно вводили АЦХ, при котором диагностировали коронарный спазм у 77 (62%) пациентов, при этом сужение эпикардиальных КА на $>75\%$ отмечалось у 35 (45%), микрососудистый спазм был у 42 (55%). Среди пациентов с жалобами на одышку на высоте ФН ($n=32$, 11%) гемодинамически значимые стенозы КА были обнаружены у 5 (4%), незначимые — у 27 (19%) ($p=0,01$). АЦХ вводили 25 пациентам с жалобой на одышку (20%), среди них эпикардиальный спазм возник у 3 (9%), микрососудистый — у 10 (24%) ($p=0,13$). Исследование показало, что более чем у половины стабильных пациентов с симптомами, характерными для стенокардии напряжения, при диагностической КАГ выявляются ангиографически нормальные или малостенозированные КА. Введение АЦХ вызвало эпикардиальный или микрососудистый коронарный спазм почти у двух третей этих пациентов. Эта закономерность прослеживалась как у больных с приступообразной болью в грудной клетке, так и с одышкой во время ФН. Полученные результаты демонстрируют, что аномальная коронарная вазомоция играет патогенетическую роль в генезе ишемии миокарда, клинически проявляющейся в виде одышки.

У 114 больных стабильной ИБС (средний возраст $58,89 \pm 12,24$ года, 77,2% мужчин), проходивших

стационарное лечение, определяли функцию внешнего дыхания [9]. Выраженность одышки при ее наличии оценивали с помощью модифицированного опросника British Medical Research Council, респираторного опросника качества жизни Святого Георгия; кроме того, проводили спирометрию и тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Пациенты с выявленной хронической обструкцией дыхательных путей лечились в соответствии с международными рекомендациями и на 3-м мес. наблюдения им повторно проводили спирометрию и ТШХ. В результате у 25 больных была выявлена обструкция дыхательных путей по данным спирометрии (признаки ХОБЛ у 13, бронхиальной астмы у 12); при этом у 31 больного отмечался кашель, а у 48 — одышка. Пациенты с аномальной спирометрией имели выраженную симптоматику, более низкие толерантность к ФН и качество жизни. Лечение бронхолитическими препаратами привело к улучшению функции легких, качества жизни и толерантности к ФН на 3 мес. Таким образом, ХОБЛ или бронхиальная астма часто сочетаются со стабильной ИБС, однако могут быть упущены, если одышка изначально расценивается как эквивалент стенокардии.

Вклад психогенной компоненты в формирование одышки у больных ИБС был оценен в одноцентровом исследовании [10]. В него были включены 47 пациентов с ИБС, которые готовились к коронарному шунтированию, и 34 здоровых мужчины. У больных ИБС и здоровых, а также до операции коронарного шунтирования и на 8–10 сут. после нее у больных ИБС выполняли капнографию с оценкой концентрации углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха ($F_{et}CO_2$), оценивали вариабельность дыхательного ритма и коэффициент психогенной одышки. Было обнаружено, что частота аритмичного дыхания (коэффициент психогенной одышки >40) была в 2,6 раза выше у больных ИБС, нежели у здоровых лиц — 38,3 vs 14,7% ($p<0,05$), а сниженные значения показателя $F_{et}CO_2$, указывающие на гипоканию, выявлялись в 3,6 раза чаще у больных ИБС, чем у здоровых — 42,6 vs 11,7% ($p<0,05$). Тревожность была выявлена у всех включенных в исследование больных ИБС. В группе больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования, на 8–10-е сут. после вмешательства отмечено увеличение доли пациентов с коэффициентом психогенной одышки >40 в 1,3 раза, с гипоканией — в 1,7 раза. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что одышка у больных ИБС, включенных в данное исследование, во многом была следствием нейрогенной гипервентиляции.

В регистре OPEN-СТО (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronical Total Occlusion Hybrid Procedures) оценен вклад депрессии в формирование эквивалента стенокардии

(одышки) у больных с хроническим обструктивным поражением коронарного русла, направленных на стентирование КА [11]. Для оценки наличия депрессии определяли количество баллов по шкале Personal Health Questionnaire Depression Scale, а также оценивали разницу статуса ангинозных приступов и одышки до и через 1 год после вмешательства по данным опросников SAQ (Seattle Angina Questionnaire) и RDS (the Rose Dyspnea Scale). Из 811 пациентов, составивших когорту настоящего исследования, 190 (23%) прошли скрининг на наличие тяжелой депрессии. Пациенты с депрессией были моложе, чаще — женского пола, и имели более высокий уровень коморбидности, включая сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, застойную сердечную недостаточность и заболевания легких. Сложность поражения, измеренная по шкале хронических тотальных окклюзий J-СТО (Japanese Chronic Total Occlusion), была одинаковой для пациентов с депрессией и без нее — среднее значение: $2,4 \pm 1,3$ vs $2,3 \pm 1,3$ ($p=0,47$), как и частота успеха инвазивного лечения — $82,6$ vs $82,1\%$ ($p=0,87$). Исходно пациенты с депрессией имели значительно более выраженную стенокардию, чем те, кто депрессии не имел, с более низкими значениями по каждому домену SAQ. Одышка также была более выраженной среди пациентов с депрессией, с более высокими баллами по шкале RDS — $3,0 \pm 1,2$ vs $1,9 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). Через год после коронарного стентирования у пациентов с исходной депрессией наблюдалось значительно большее улучшение по всем доменам SAQ, чем у пациентов без депрессии. Однако между пациентами с наличием и отсутствием депрессии сохранялось статистически значимое различие по стенокардии и одышке, причем пациенты с депрессией демонстрировали стабильно худшее состояние здоровья, чем недепрессивные пациенты. Изменения в баллах RDS были аналогичны в обеих группах. У пациентов с депрессией отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния здоровья, чем у пациентов без депрессии во всех доменах SAQ, но не по шкале RDS. Несмотря на достижение большего прироста показателей SAQ после коронарного стентирования, пациенты со значительными исходными депрессивными симптомами имели, в целом, худшие показатели SAQ, чем пациенты без депрессии. Было показано, что пациенты с депрессией характеризовались более тяжелой исходной выраженностью одышки, стенокардии и значительным улучшением состояния здоровья после чрескожного коронарного вмешательства.

Одышка при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ)

В ряде исследований оценивались причины одышки при различных ССЗ. В диссертационной

работе Мкртумян Э.А.¹ (2009) изучалась практическая значимость эргоспирометрии в дифференциальной диагностике хронической одышки у больных ССЗ [12]. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе были включены все пациенты, обследованные с 01.01.2005 по 31.12.2005гг (1414 человек в возрасте 14-93 лет, из них 61,2% мужчин). В 55% случаев оценку проводили ретроспективно по данным историй болезни, а в 45% — за время госпитализации. Основным заболеванием у большинства из них были гипертоническая болезнь (42,1%) и ИБС (40,7%). Оценивали тяжесть одышки по шкале British Medical Research Council, проводили физикальный осмотр с определением индекса массы тела, стандартные клинико-лабораторные исследования, включая определение уровней гормонов щитовидной железы и гемоглобина, холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Во второй этап были отобраны 70 больных с хронической одышкой, причина которой по окончании первого этапа оставалась неясной. Были исключены больные с клиникой стабильной стенокардии >II функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), пациенты с противопоказаниями к нагрузочным тестам. Дополнительно были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой диастолической функции миокарда при помощи тканевого доплера, спирометрия, кардиореспираторное нагрузочное тестирование. По итогам первого этапа изучения частота выявления одышки составила 49% среди женщин и 36% среди мужчин ($p < 0,05$). ХСН явилась причиной одышки у 42,2% больных, ишемия миокарда — у 12,3%, транзиторные нарушения ритма сердца — у 6,3%. В 45,6% случаях были выявлены несердечные причины одышки, такие как ожирение, заболевания легких, дистиреоз, тромбоэмболия легочной артерии, расстройства ментального статуса и т.д. У больных с одышкой неясной этиологии по данным эргоспирометрии сердечный генез этого симптома отмечен в 28,6% случаев, вентиляционные нарушения — в 10%, ожирение — в 31,4%. У 34,3% подобных больных не выявлено функциональных ограничений, что позволило исключить клинически значимую кардиальную или легочную патологию.

Было выполнено исследование по верификации причин одышки у пациентов с подозрением на ХСН [13]. В исследование включены 378 больных >18 лет, пришедших на амбулаторный терапевтический прием по разным причинам с "положительным" результатом после заполнения анкеты Общества специалистов по сердечной недостаточ-

¹ Мкртумян Э.А. Возможности использования нагрузочного теста с газовым анализом в дифференциальной диагностике одышки у пациентов кардиологической клиники: автореф. дис. канд. мед. наук. — М.: 2009. — 136 с.

ности. Они были осмотрены кардиологом, им была выполнена ЭхоКГ с оценкой диастолической функции миокарда при помощи тканевого доплера, при отсутствии противопоказаний проводили ТШХ, по показаниям выполняли спирометрию, определяли уровень гемоглобина, исследовали гормоны щитовидной железы. Дополнительно оценивали вклад в генез одышки тревоги по опроснику Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина и депрессии по эпидемиологическому опроснику Center to the Epidemiologic Studies Depression Scale. В итоге диагноз ХСН был подтвержден у 241 (63,8%) пациента. Среди пациентов с подтвержденной ХСН у 36 (14,9%) основной причиной одышки была собственно ХСН, у 133 (55,2%) — ожирение, у 156 (64,7%) — выраженная тревожность, у 24 (10%) — заболевания бронхолегочной системы, а у оставшихся 15 (6,2%) больных — анемия. У лиц, которым диагноз ХСН был исключен, была диагностирована следующая патология: у 20 (14,6%) больных — заболевания органов дыхания, у 5 (3,6%) — анемия, у 30 (21,9%) — депрессия, у 73 (53,3%) — тревожное состояние, у 53 (38,7%) — ожирение, у 30 (21,9%) — детренированность. У 18 (13,1%) больных одышка была расценена как последствие перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения. У больных с верифицированной ХСН статистически чаще отмечалось наличие ИБС (в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда), фибрилляции/трепетания предсердий, клапанной болезни сердца, СД. У больных с жалобами на одышку наиболее значимым состоянием, сопряженным с повышенной вероятностью наличия ХСН, было поражение клапанного аппарата сердца.

Изучены 179 больных без ИБС в анамнезе с недавно диагностированной ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и основной жалобой на одышку на высоте ФН, соответствующей II функциональному классу по классификации NYHA, но без боли в грудной клетке [14]. По результатам КАГ (стенозы, как минимум, на 75%, как минимум, в одной крупной эпикардиальной КА или, как минимум, на 50% в стволе левой КА) ишемический генез ХСН был установлен у 127 (70,9%) больных. Между больными ишемической и неишемической ХСН не было статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, частоте СД, артериальной гипертензии и гиперлипидемии в анамнезе. По данным ограниченной симптомами нагрузочной пробы на тредмиле в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с технецием 99m глобальная дисфункция левого желудочка чаще встречалась в группе неишемической ХСН, чем в группе ишемической ХСН — 82,7 vs 41,7%, соответственно ($p < 0,001$). Выраженная ишемия миокарда и большой дефект перфузии также отме-

чались чаще в группе ишемической ХСН — 45,7 vs 15,4% ($p < 0,001$) и 23,6 vs 3,8% ($p = 0,003$), соответственно. При многофакторном анализе независимыми предикторами ишемической ХСН являлось отсутствие глобальной дисфункции — отношение шансов 10,3 при 95% границах доверительного интервала: 3,94–27,41 ($p < 0,001$) и суммарный балл индекса стресса — отношение шансов 1,21 при 95% границах доверительного интервала: 1,09–1,34 ($p < 0,001$). Согласно этим результатам у многих больных с одышкой при ФН, приписываемой ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, реальной причиной ее возникновения является преходящая ишемия миокарда, связанная с гемодинамически значимым стенозированием в крупных КА. В то же время, у части больных с неишемической ХСН одышка при ФН может тоже быть обусловлена ишемией миокарда, в основе которой лежат механизмы, не связанные с фиксированными стенозами в КА (например, спазм макро- или микрососудов).

У 80 амбулаторных больных с жалобами на одышку была выполнена нагрузочная проба на тредмиле в сочетании с ЭхоКГ с оценкой E/e' (отношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца и скорости трикуспидальной регургитации [15]. Для определения причины одышки также анализировали данные анамнеза, результаты клинического и лабораторного обследования. Одышка ишемической этиологии была выявлена у 17,5% больных, признаки бронхолегочной патологии найдены у 17,5%. Повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке во время стресс-теста имело место у 13,8%, умеренная и тяжелая митральная регургитация у 5%, признаки хронотропной некомпетентности на высоте ФН, в т.ч. на фоне приема β -адреноблокаторов, продемонстрировали 20%, гипертоническая реакция отмечена у 15% (у половины из них — в сочетании с хронотропной недостаточностью), признаки гипервентиляционного синдрома наблюдались у 1,3% участников. По результатам проведенного стресс-теста причина одышки осталась не выявленной у 10% пациентов.

Заключение

Таким образом, несмотря на ограниченность фактических данных, очевидно, что причины приступообразной одышки у больных стабильной ИБС многообразнее, чем преходящая ишемия миокарда. В то же время, в случаях, когда одышка представляется проявлением других ССЗ (например, ХСН), причиной ее возникновения может являться ишемия миокарда. Соответственно, одышка у больных ССЗ, включая стабильные формы ИБС, требует тщательного анализа ее происхождения, поскольку

ее природа не всегда очевидна. Детальное изучение причин одышки позволяет прояснить патогенез и клиническое значение данного симптома у конкретного больного, а следовательно — оптимизировать подходы к его лечению.

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

Литература/References

1. Aronow WS, Frishman WH. Angina pectoris in the elderly. In: Aronow W.S., Fleg J.L., Rich M.W., editors. *Tresch and Aronow's Cardiovascular Disease in the Elderly*. 6th ed. Boca Raton, London, New York: CRC Press; 2019. pp. 187-206. ISBN: 13: 978-1-138-55829-8.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Tarkova AR, Grazhdankin IO, Malozemov KS, et al. The place of echocardiography with physical activity in the diagnosis of stable coronary heart disease: state of art. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokirurgiya*. 2020;24(3):23-31. (In Russ.) Таркова А.Р., Гражданкин И.О., Малоземов К.С. и др. Место эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца: современное состояние вопроса. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):23-31. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-23-31.
4. Paudel R, Beridze N, Aronow WS, et al. Association of chest pain versus dyspnea as presenting symptom for coronary angiography with demographics, coronary anatomy, and 2-year mortality. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):742-76. doi:10.5114/aoms.2016.60959.
5. Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40(18):1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
6. Jönsson A, Fedorowski A, Engström G, et al. High prevalence of undiagnosed COPD among patients evaluated for suspected myocardial ischaemia. *Open Heart*. 2018;5(2):e000848. doi:10.1136/openhrt-2018-000848.
7. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*. 2011;32(11):1331-6. doi:10.1093/eurheartj/ehr009.
8. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):655-62. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.015.
9. Mahendra M, S SK, Desai N, et al. Evaluation for airway obstruction in adult patients with stable ischemic heart disease. *Indian Heart J*. 2018;70(2):266-71. doi:10.1016/j.ihj.2017.08.003.
10. Grishin OV, Averco NN, Grishin VG, et al. Psychogenic dyspnea and hypoxemia in patients with ischemic heart disease before and after coronary bypass surgery. *Angiologiya i sosudistaia hirurgiya*. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokirurgiya*. 2012;16(1):39-42. (In Russ.) Гришин О.В., Аверко Н.Н., Гришин В.Г. и др. Психогенная одышка и гипоксемия у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;16(1):39-42. doi:10.21688/1681-3472-2012-1-39-42.
11. Yeh RW, Tamez H, Secemsky EA, et al. Depression and Angina Among Patients Undergoing Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: The OPEN-CTO Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):651-8. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.029.
12. Poltavskaja MG, Mkrtumian EA, Doletskii AA, et al. Dyspnea of unknown etiology in cardiac patients (differential diagnosis using cardiopulmonary exercise test). *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009;2(2):15-22. (In Russ.) Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Долецкий А.А. и др. Одышка неясного происхождения у кардиологических больных: дифференциальный диагноз с применением нагрузочного теста с газовым анализом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(2):15-22.
13. Shtegman OA, Petrova MM, Virva PV. The genesis of dyspnea in outpatients with suspected chronic heart failure. *Sibirskoe Medicinscoe Obosrenie*. 2013;4(82):63-6. (In Russ.) Штегман О.А., Петрова М.М., Выва П.В. Генез одышки у амбулаторных пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013;4(82):63-6.
14. Beton O, Kurmus O, Asarcikli LD, et al. The practical value of technetium-99m-MIBI SPET to differentiate between ischemic and non-ischemic heart failure presenting with exertional dyspnea. *Hell J Nucl Med*. 2016;19(2):147-54. doi:10.1967/s002449910369.
15. Karev EA, Malev EG, Verbilo SL, et al. Shortness of Breath on Exertion: Diagnostic Possibilities of Stress Echocardiography. *Kardiologiya*. 2021;61(2):62-8. (In Russ.) Карев Е.А., Малев Э.Г., Вербило С.Л. и др. Одышка при физической нагрузке: диагностические возможности стресс-эхокардиографии. *Кардиология*. 2021;61(2):62-8. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1320.

Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний

Зиганшина М. М.¹, Зиганшин А. Р.¹, Халтурина Е. О.^{1,2}, Баранов И. И.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний, которые входят в топ-10 самых распространенных причин смерти населения во всем мире. Этиология АГ не выяснена в полной мере, но установлено, что наиболее значимым патогенетическим звеном формирования и прогрессирования заболевания является дисфункция эндотелия. Данные, полученные в последние 10-15 лет, посвященные исследованиям эндотелиального гликокаликса (ЭГК) свидетельствуют, что эндотелиальной дисфункции предшествует дестабилизация и шеддинг ЭГК с появлением его растворимых компонентов в крови, что равнозначно процессу, который может быть обозначен как дисфункция ЭГК. Признаки дисфункции ЭГК выражены при развитии АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений. Целью обзора является анализ и обоснование патофизиологической роли дисфункции ЭГК при АГ и сердечно-сосудистых заболеваниях и описание подходов для ее оценки и фармакологической коррекции. Были изучены абстракты и полноразмерные статьи 425 публикаций в базах Pubmed/MEDLINE за 20 лет. В обзоре впервые вводится понятие о дисфункции ЭГК, обсуждается роль ЭГК в регуляции тонуса сосудов, барьерной функции эндотелия, рассматриваются антиадгезивные свойства ЭГК. Рассматриваются модификации ЭГК при воздействии провоспалительных стимулов, изменения ЭГК с возрастом и при повышенной солевой нагрузке. Освещается аспект, связанный с дисфункцией ЭГК при атеросклерозе, гипергликемии и гипертонической болезни. Оценка дисфункции ЭГК затруднена, но может быть выполнена непрямыми методами, в частности по детекции компонентов ЭГК в крови. Дается краткое описание основных подходов к фармакопревенции и фармакокоррекции АГ с позиции воздействия на ЭГК,

что в настоящее время имеет больше фундаментальную, чем практическую направленность. Это открывает большие возможности для клинических исследований дисфункции ЭГК для профилактики и лечения АГ и обосновывает новое направление в клинической фармакологии антигипертензивных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, эндотелиальный гликокаликс, дисфункция эндотелиального гликокаликса, эндотелиальная дисфункция, протеогликаны, атеросклероз, гипергликемия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

Поступила 09/06-2022

Рецензия получена 13/07-2022

Принята к публикации 31/08-2022



Для цитирования: Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О., Баранов И. И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3316. doi:10.15829/1728-8800-2022-3316. EDN SIBLOD

Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycoalkalix dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases

Ziganshina M. M.¹, Ziganshin A. R.¹, Khalturina E. O.^{1,2}, Baranov I. I.¹

¹V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for the development of cardiovascular, cerebrovascular, and renal diseases, which are among the top 10 most common causes of death in the world. The etiology of hypertension has not been fully elucidated, but it has

been established that endothelial dysfunction is the most significant pathogenetic link in the formation and progression of the disease. The data obtained in the last 10-15 years on endothelial glycoalkalix (eGC) studies indicate that endothelial dysfunction is preceded

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmz@mail.ru

Тел.: +7 (495) 438-11-83

[Зиганшина М. М.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, ORCID: 0000-0003-1578-8403, Зиганшин А. Р. — клинический ординатор 1-го года, ORCID: 0000-0003-1118-8160, Халтурина Е. О. — врач аллерголог-иммунолог высшей категории, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А. А. Воробьева, ORCID: 0000-0002-8948-8983, Баранов И. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности, ORCID: 0000-0002-9813-2823].

by destabilization and shedding of eGC with the appearance of its soluble components in the blood, which is equivalent to a process that can be designated as eGC dysfunction. Signs of eGC dysfunction are expressed in the development of hypertension, diseases of the cardiovascular system, and their complications. The purpose of this review is to analyze and substantiate the pathophysiological role of eGC dysfunction in hypertension and cardiovascular diseases and to describe approaches for its assessment and pharmacological correction. Abstracts and full-size articles of 425 publications in Pubmed/MEDLINE databases over 20 years were studied. The review discusses the role of eGC in the regulation of vascular tone, endothelial barrier function, and anti-adhesive properties of eGC. Modifications of eGC under the influence of pro-inflammatory stimuli, changes in eGC with age, and with increased salt load are considered. The aspect associated with eGC dysfunction in atherosclerosis, hyperglycemia and hypertension is covered. Assessment of eGC dysfunction is difficult but can be performed by indirect methods, in particular by detecting eGC components in blood. A brief description of the main approaches to pharmacoprevention and pharmacocorrection of hypertension is given from the position of exposure effects on eGC, which currently has more a fundamental than practical orientation. This opens up great opportunities for clinical studies of eGC dysfunction for the prevention and treatment of hypertension and justifies a new direction in the clinical pharmacology of antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular diseases, endothelial glycoalkalix, endothelial glycoalkalix dysfunction, endothelial dysfunction, proteoglycans, atherosclerosis, hyperglycemia.

Relationships and Activities. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121040600435-0 "Substantiation of personalized approaches to antihypertensive therapy for GRB and PE" in order to collect and analyze information about the subject of the study.

Ziganshina M. M.* ORCID: 0000-0003-1578-8403, Ziganshin A. R. ORCID: 0000-0003-1118-8160, Khalturina E. O. ORCID: 0000-0002-8948-8983, Baranov I. I. ORCID: 0000-0002-9813-2823.

*Corresponding author: mmz@mail.ru

Received: 09/06-2022

Revision Received: 13/07-2022

Accepted: 31/08-2022

For citation: Ziganshina M. M., Ziganshin A. R., Khalturina E. O., Baranov I. I. Arterial hypertension as a consequence of endothelial glycoalkalix dysfunction: a modern view of the problem of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3316. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3316. EDN SIBLOD

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГАГ — гликозаминогликаны, ГБ — гипертоническая болезнь, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПЭ — преэклампсия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭГК — эндотелиальный гликокаликс, ЭК — эндотелиальные клетки, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, NO — оксид азота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) регулирует поддержание нормального артериального давления, барьерные и ангиадгезивные функции эндотелия.
- Деструкция ЭГК является патофизиологическим фактором артериальной гипертензии и ее осложнений.
- Основной метод исследования деструкции ЭГК — детекция компонентов ЭГК в крови, что свидетельствует о повреждении эндотелия.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые вводится понятие о дисфункции ЭГК как системном процессе, инициирующем патофизиологические изменения эндотелия.
- Деструкция ЭГК ведет к развитию дисфункции ЭГК.
- Дисфункцию эндотелия следует рассматривать как результат дисфункции ЭГК.
- Фармакологические препараты для профилактики и лечения артериальной гипертензии и ее осложнений, должны оцениваться с позиции их влияния на ЭГК, что позволит глубже понять механизм их действия.

Key messages

What is already known about the subject?

- Endothelial glycoalkalix (eGC) regulates the maintenance of normal blood pressure, barrier, and anti-adhesive functions of the endothelium.
- EGC destruction is a pathophysiological factor of arterial hypertension (AH) and its complications.
- The main method for studying eGC destruction is the detection of eGC components in the blood, which indicates damage to the endothelium.

What might this study add?

- For the first time, the concept of EGC dysfunction as a systemic process that initiates pathophysiological changes in the endothelium is introduced.
- eGC destruction leads to the development of eGC dysfunction.
- Endothelial dysfunction should be considered as a result of eGC dysfunction.
- Pharmacological drugs for the prevention and treatment of arterial hypertension and its complications should be evaluated in terms of their effect on eGC, which will help to better understand their mechanism of action.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения систолического и/или диастолического

артериального давления (АД), признана основным проявлением гипертонической болезни (ГБ), которая является хроническим заболеванием, пора-

жающим до 40-47% взрослого населения в России и ~30-45% во всем мире [1]. Большинство случаев АГ (>90%) является идиопатическими (эссенциальная АГ), этиология которой остается невыясненной в полной мере, несмотря на то что идентифицирован ряд факторов, связанных с повышением АД. Наряду с генетическими факторами важное значение в развитии АГ отводят фактору возраста, метаболическим нарушениям, отклонениям от здорового образа жизни, в частности, нарушениям пищевого поведения, повышенному потреблению соли, алкоголя, а также снижению двигательной активности. Все вышеописанные факторы провоцируют развитие неспецифического субклинического воспаления, воздействие которого на эндотелий проявляется в активации с дальнейшим развитием дисфункции эндотелия и потерей контроля над продукцией вазоконстрикторных/вазодилатирующих агентов [2].

Дисфункция эндотелия в настоящее время считается одним из важных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования АГ, поскольку эндотелий является тканью, представленной во всех органах-мишенях при ГБ и выполняющей множество функций. Эндотелий за счет своего рецепторного аппарата реагирует на химические и физические сигналы и синтезирует биологически активные молекулы. Эндотелий осуществляет контроль пролиферации клеток и взаимодействий между клетками крови и стенкой сосуда, а также регулирует сосудистый тонус и сосудистую проницаемость [3]. Воспалительная реакция меняет как фенотип (рецепторный аппарат) эндотелиальных клеток (ЭК), так и их функциональную способность к синтезу регуляторных молекул. Провоспалительные воздействия на эндотелий с неизбежностью должны затронуть молекулярную архитектуру эндотелиального гликокаликса (эГК) — высокоорганизованного полианионного комплекса, образованного углевод-липидными, углевод-белковыми конъюгатами и полисахаридами, расположенного на люминальной поверхности ЭК и являющегося составной частью ее рецепторного аппарата [4].

Несмотря на постоянные исследования патофизиологии АГ и разработку методов и средств ее профилактики и лечения, частота развития этого заболевания в популяции не только не снижается, но в последние годы имеет тенденцию к росту. Это является свидетельством того, что важный патофизиологический фактор АГ остается за пределами научных и клинических исследований. Проводимые в последнее десятилетие работы, направленные на изучение эГК, его роли в регуляции функций ЭК и значение деструктивных изменений эГК в патогенезе АГ и связанных с ее развитием заболеваний, свидетельствуют, что между понятиями "эндотелиальная дисфункция" и "дисфункция эГК" правомерно поставить знак равенства.

Цель обзора — анализ и обоснование патофизиологической роли дисфункции эГК при АГ и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и описание подходов для ее оценки и фармакологической коррекции.

Методологические подходы

Проведен поиск и проанализированы 425 публикаций в базах Pubmed/MEDLINE, E-Library. Для поисковых запросов были использованы ключевые слова: "endothelial glycocalyx (эндотелиальный гликокаликс)", "endothelial glycocalyx and hypertension (эндотелиальный гликокаликс и гипертензия)", "endothelial glycocalyx and arterial hypertension (эндотелиальный гликокаликс и артериальная гипертензия)", "endothelial glycocalyx and preeclampsia (эндотелиальный гликокаликс и преэклампсия)", "endothelial glycocalyx and cardiovascular disease (эндотелиальный гликокаликс и сердечно-сосудистые заболевания)", "endothelial glycocalyx and inflammation (эндотелиальный гликокаликс и воспаление)". Глубина поиска составила 20 лет.

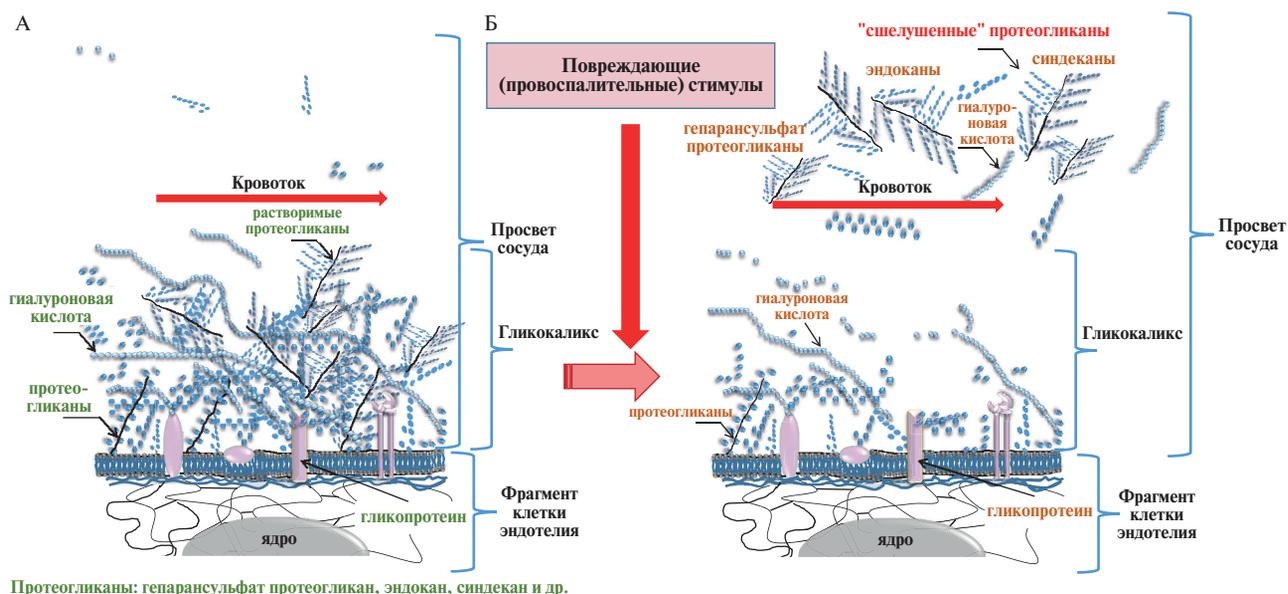
Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

Результаты

1. Структура и состав эГК

Гликокаликс образован углеводной частью мембранных гликофинголипидов (гликолипидов на основе церамидов, содержащих один или несколько углеводных остатков), гликопротеинов (до 40% молекулы гликопротеина могут составлять гликаны), и протеогликанов — высокогликозилированных белков, углеводная часть которых превосходит таковую у гликопротеинов, и может составлять до 90-95% молекулы протеогликана. Составной частью эГК являются также секреторные протеогликановые и гликозаминогликаны, углеводные цепи которых инкорпорированы в гликокаликс за счет нековалентных взаимодействий и содержат большое количество сульфатированных и сиалированных остатков. Они создают общий отрицательный заряд поверхности клеток эндотелия, в который также вносят вклад сиалированные и сульфатированные гликофинголипиды [5]. Толщина эГК в различных отделах сосудистой системы, по разным данным, составляет от 2 до 4,5 мкм [6], но в среднем колеблется в пределах 2,1-2,5 мкм [7].

В ЭК человека основной гликофинголипид — это сиалированный ганглиозид GM3 (Neu5Ac). Он составляет ~90% всей фракции ганглиозидов. Минорный гликофинголипид — сульфатированный глюкуронил параглобозид (SGPG), который



Протеогликаны: гепарансульфат протеогликан, эндокан, синдекан и др.

Рис. 1 Схематическое представление фрагмента ЭК, покрытой слоем гликокаликса при условиях физиологической нормы (А) и в условиях патофизиологического воздействия повреждающего фактора, вызывающего дестабилизацию ЭГК, нарушение его структуры и выделение значительного количества растворимых компонентов гликокаликса в кровь (Б).

является лигандом для L-селектина [8]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что ЭК содержат гликофинголипиды лакто- и глобо-ряда (лактоцерамид, Gb3Cer и Gb4Cer), но наиболее распространен лактоцерамид (LacCer, CDw17) [8]. LacCer входит в состав липидных рафтов, содержащих тирозинкиназу Lyn семейства Src и участвует в передаче сигнала в клетку. Также показано участие LacCer в иммунных и воспалительных реакциях в качестве рецептора распознавания образов (PRRs), который узнает молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMPs) [9].

Гликопротеины ЭК — молекулы клеточной адгезии (селектины, интегрины, молекулы иммуноглобулинового суперсемейства, эндотелиальные муцины и адрессины). Они опосредуют хоминг, миграцию и межклеточное взаимодействие при различных физиологических и патофизиологических процессах. Также гликопротеинами являются многие секреторные молекулы, ассоциированные с гликокаликсом, участвующие в поддержании сосудистого гомеостаза, процессах фибринолиза и коагуляции — тромбомодулин, фактор фон Виллебранта (VWF), антитромбин III и др. [8].

Основную массу ЭГК составляют протеогликаны, углеводная часть которых представлена гликозаминогликанами (ГАГ). Существует пять типов цепей ГАГ: гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат и гиалуронан, или гиалуроновая кислота. Они представляют собой линейные полимеры дисахаридов переменной длины, которые в различной степени модифицируются сульфатированием и/или (де)ацетилю-

ванием [5, 8]. ГАГ в организме находятся в связанной с белком форме, т.е. в составе протеогликанов, и не встречаются в свободном состоянии, за исключением гиалуронана. Кроме выполнения структурной и опорной функции протеогликаны участвуют в передаче клеточных сигналов, регулируют пролиферацию, адгезию, миграцию и дифференцировку клеток [5]. Ключевые гликаны ЭГК — это гепарансульфат протеогликанов, составляющие ~50-90% от общего количества протеогликанов, представленных в ЭГК; гиалуронан — линейный несulfатированный ГАГ, выполняющий функцию основного опорного гликана, стабилизирующего структуру ЭГК [5, 10].

2. Функции ЭГК в норме и при патологии

В многочисленных исследованиях последних лет доказано, что ключевая функция, выполняемая эндотелием — гомеостатический контроль событий в сосудистом русле, — зависит от целостности (интактности) ЭГК, состав и структура которого при физиологических и патофизиологических условиях значительно различаются [5, 11]. В норме ЭГК является динамической структурой, которая находится в состоянии постоянного взаимодействия с кровью и стабильно регенерируется благодаря активности ферментативных систем, поддерживающих оптимальную толщину ЭГК для конкретного отдела сосудистой сети. Наружный слой гликанов постоянно "сшелушивается" в результате воздействия напряжения сдвига и гидростатического давления крови. В норме в крови присутствует ограниченное количество свободных компонентов ЭГК [5, 8] (рисунк 1 А).

При воздействии повреждающих факторов меняется не только структура и состав ЭГК, значительно сокращается его толщина, оголяются функциональные группы гликанов, которые были маскированы в норме. Основными повреждающими факторами, действующими на гликокаликс *in vivo*, являются: воспаление, гипергликемия, эндотоксемия, септический шок, окисленные липопротеины низкой плотности, натрийуретический пептид, аномальное напряжение сдвига, а также ишемия-реперфузия [11-14]. Повреждение и выделение в кровоток компонентов гликокаликса в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в клеточных и животных моделях в ответ на цитокины и хемоаттрактанты наблюдается во всех отделах микрососудистого русла: артериолах, капиллярах и венах [8, 12]. На рисунке 1 А представлена схема строения интактного ЭГК при физиологических условиях и поврежденного ЭГК вследствие воздействия дестабилизирующего фактора (рисунок 1 Б).

2.1. Роль ЭГК в регуляции сосудистого тонуса

Рисунок 2 кратко резюмирует основные функции неповрежденного (интактного) ЭГК в условиях физиологической нормы (рисунок 2 А) и поврежденного (деградированного) ЭГК в результате "сшелушивания" и деструкции в условиях воздействия повреждающего фактора (рисунок 2 Б). Представленные данные свидетельствуют, что ЭГК является своеобразным "адаптером", наличие которого позволяет поддерживать физиологический тонус сосудов за счет механотрансдукции, т.е. влияния на клеточную механику тангенциального давления кровотока, вызывающего напряжение сдвига с последующей передачей механического стимула с отдельных мембран-связанных компонентов гликокаликса на цитоскелет и далее в ядро. Таким образом, в норме ЭГК принимает на себя и рассеивает нагрузку, вызываемую напряжением сдвига. Нагрузка распределяется на цепи гликанов, связанные с трансмембранными гликоконъюгатами. На цепях гликанов возникает локальный "крутящийся момент", который передается на белок или липид. Результатом этого процесса является активация сигнальных путей, вовлеченных в процессы механотрансдукции. В частности, стимулируется активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и синтез эндогенного оксида азота (NO), который регулирует тонус сосудов, и поддерживает физиологические значения АД [8, 10-12]. За счет различий в толщине ЭГК в разных типах сосудов осуществляется регуляция их сопротивления для поддержания однородности кровотока в микроциркуляторном русле [15]. Сокращение толщины ЭГК при "сшелушивании" снижает механочувствительность ЭК, что проявляется в воздействии нагрузки от напряжения сдвига на апикальную мембрану эндотелия, блокировании продукции эндогенного NO и повышению АД [10, 16-19].

Как показано на мышах, нокаутных по генам *PECAM-1* и *GPC1*, основные структурные единицы ЭГК, которые участвуют в регуляции продукции эндогенного NO, — это протеогликан глипикан-1 (GPC1), содержащий цепи гепарансульфата [20], и гликопротеин PECAM-1 [21]. Нагрузка от напряжения сдвига воздействует на цепи гепарансульфата и преобразуется в сигнал, результатом которого является фосфорилирование eNOS, синтез и секреция NO. Молекула PECAM-1 участвует в синтезе и секреции NO как совместно с глипиканом-1, через образование комплекса с цепями гепарансульфата глипикана-1, так и независимо, в частности, посредством регуляции фосфорилирования eNOS по серину-1177 [20-22]. Воздействие напряжения сдвига на PECAM-1 регулирует продукцию простаглицина PGI_2 и активацию циклооксигеназы 2, что вносит вклад в регуляцию АД [23].

В экспериментальных исследованиях показано, что увеличенное напряжение сдвига перфузионной среды, действующее на первичную культуру ЭК с интактным гликокаликсом, вызывает значительное снижение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в клетках эндотелия по сравнению с клетками, подвергшимися воздействию гепариназы III или гиалуронидазы. Поскольку АПФ регулирует АД в сосудах через расщепление ангиотензина I до ангиотензина II и инактивацию брадикинина, снижение активности фермента в клетках с интактным ЭГК в ответ на напряжение сдвига является дополнительным гликокаликс-зависимым механизмом регуляции АД [24]. Таким образом, два ключевых, независимых друг от друга, механизма контроля АД в сосудах (NO-зависимый и АПФ-зависимый механизмы дилатации сосудов) определяются состоянием ЭГК.

2.2. Барьерная функция ЭГК

Кроме участия в процессах механотрансдукции, определяющих тонус сосудов, ЭГК выполняет функции барьера. Структурные компоненты ЭГК формируют полианионную высокогидратированную сетку на поверхности ЭК, которая регулирует множество процессов. В частности, ЭГК выступает в роли электростатического и фильтрующего барьеров, что предотвращает взаимодействие сосудистой стенки с клетками крови, и обеспечивает избирательную проницаемость для молекул различного молекулярного веса [5, 10]. Повреждение ЭГК (в зависимости от степени) снижает или полностью нивелирует общий отрицательный заряд на значительной поверхности ЭК и приводит к потере барьерной функции эндотелия. Результатом повреждения ЭГК является повышение сосудистой проницаемости для высокомолекулярных соединений, в частности, для альбумина.

ЭГК также выполняет функцию барьера для некоторых фракций липопротеинов. В эксперимен-

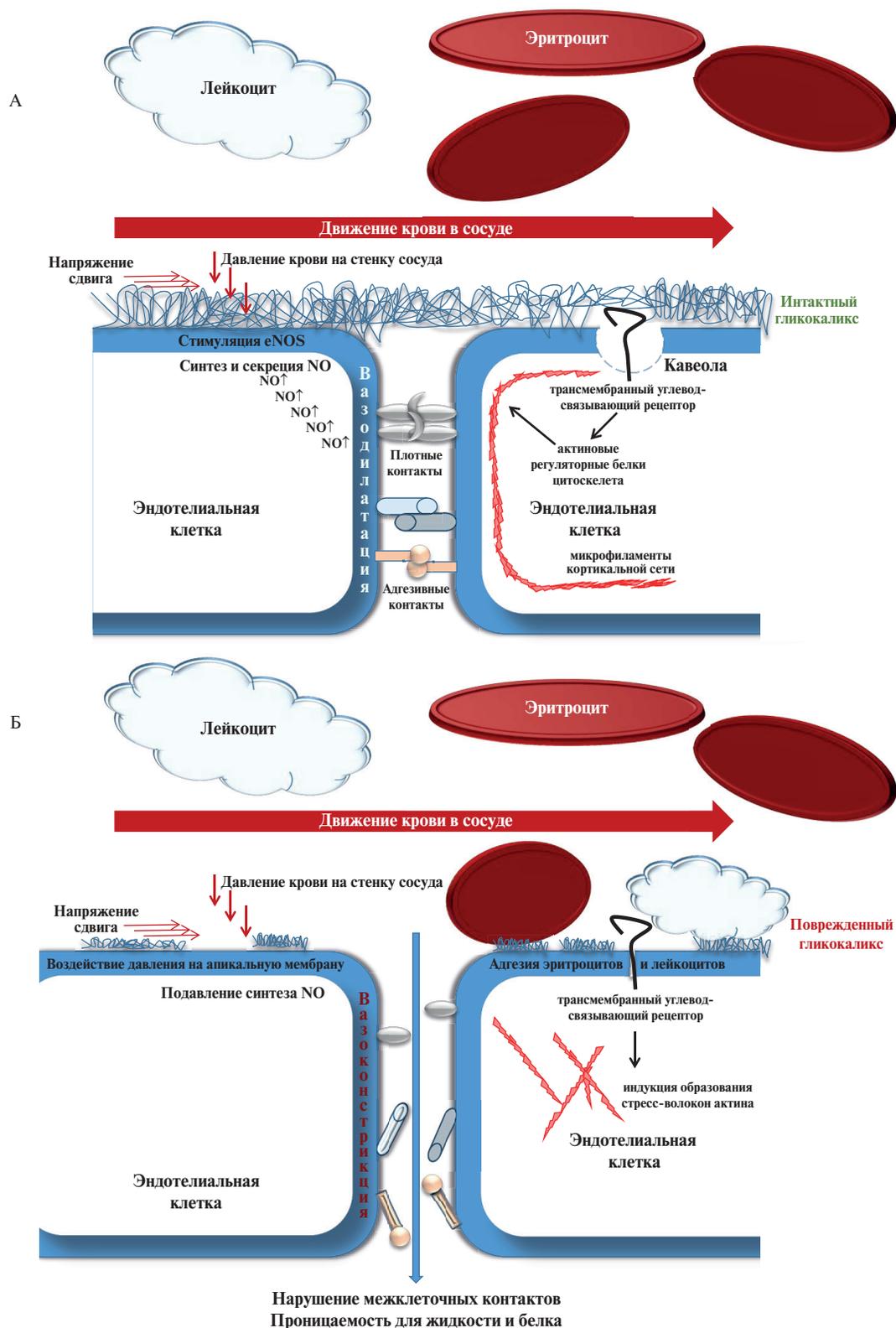


Рис. 2 Функции ЭГК. В норме интактный гликокаликс (А) регулирует синтез релаксирующего фактора — эндогенного NO ЭК и ограничивает взаимодействия клеток крови с эндотелием. Посредством взаимодействия углевод-связывающих белков с компонентами ЭГК, в т.ч. в области кавеол, осуществляется регуляция проницаемости сосудов через активацию сигнальных путей, которые индуцируют образование кортикальной сети. Поврежденный гликокаликс (Б) теряет способность поддерживать гомеостатическое равновесие в сосудах, что выражается в снижении или отсутствии синтеза NO, оголении рецепторов для адгезии клеток крови и удалении факторов тромборезистентности, ассоциированных с гликокаликсом. В условиях повреждения взаимодействие углевод-связывающих белков с гликанами ЭГК вызывает образование актиновых стрессовых волокон, что ведет к повышению проницаемости для белка и жидкости с развитием отеков в тканях.

тальных моделях, при нормальном и повышенном воздействии нагрузки потока на эндотелий, было показано, что физиологический слой ЭГК функционирует не только как барьер, препятствующий депонированию атерогенных липидов в стенке сосуда, но и подавляющий вызванное гипертензией накопление липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в сосудистой стенке. Описанный процесс является одним из гликокаликс-опосредованных механизмов, обеспечивающих протекцию сосудов от атеросклеротических изменений [25-27].

2.3. Антиадгезивные свойства ЭГК

Во внешний слой ЭГК включены различные молекулы, связанные с углеводными цепями гепарансульфат протеогликанов (тромбомодулин, анти-тромбин III и др.), и соединения с антиоксидантными свойствами (внеклеточная супероксиддисмутаза), которые обеспечивают тромборезистентность сосудов и регулируют окислительные процессы. Повреждение и дестабилизация ЭГК приводит к потере как связанных с ним молекул, так и к снижению градиента концентрации множества протективных и регуляторных факторов, ассоциированных с ЭГК и обеспечивающих гомеостаз сосудистой стенки. В частности, снижается содержание ассоциированных с ЭГК альбумина, фибриногена, орозомукоида, фибронектина, витронектина, тромбоспондина-1, факторов роста фибробластов, сосудисто-эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста- β , фактора роста тромбоцитов. Это ведет к их секреции в кровоток и развитию патологических процессов в сосудах [4].

Антиадгезивные свойства ЭГК в настоящее время достаточно подробно изучены. В норме при физиологических для конкретного отдела микрососудистого русла значениях толщины ЭГК, адгезивных взаимодействий с сосудистой стенкой и клетками крови не наблюдается (рисунок 2 А). При воздействии фактора повреждения, сопровождаемого неспецифической реакцией субклинического или системного воспаления, происходит дестабилизация ЭГК. Дестабилизация оказывает критическое влияние на межклеточные контакты, поскольку создаются условия для молекулярных взаимодействий между эндотелием и циркулирующими клетками крови. В частности, оголяются эндотелиальные молекулы клеточной адгезии, демаскируются углеводные лиганды, специфически взаимодействующие с эндогенными лектинами клеток крови (рисунок 2 Б). В эксперименте установлено, что добавление низких доз доксицилина или хелатов цинка оказывало ингибирующий эффект на адгезию лейкоцитов к эндотелию и "сшелушивание" компонентов ЭГК с поверхности ЭК в ответ на хемоаттрактант [12].

Также ЭГК позиционируется в качестве надклеточной структуры с противовоспалительными

свойствами. McDonald KK, et al. (2016) экспериментально подтвердили, что при одновременном воздействии однородного устойчивого напряжения сдвига и ферментативной деградации ЭГК гепариной, ЭК меняли фенотип на провоспалительный, что приводило к увеличению адгезии лейкоцитов. В этих условиях в 3 раза увеличивается экспрессия ICAM-1, что связано с нарушением регуляции транскрипционного фактора NF- κ B в ответ на напряжение сдвига и свидетельствует о функционировании ЭГК не столько в качестве физического барьера для адгезии, сколько как модулятора фенотипа ЭК [28].

Увеличению адгезии между эндотелием и клетками крови способствуют не только сокращение слоя ЭГК и повышенная экспрессия и демаскирование молекул адгезии, но и другие механизмы, связанные с модификацией ЭГК. Например, усилению адгезии способствует снижение продукции NO, который в норме подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию [29]. Адгезионные взаимодействия усиливает и появление в крови фрагментов ЭГК, в частности, низкомолекулярного гиалуронана, проявляющего провоспалительные свойства, что влияет на статус зрелости дендритных клеток и стимулирует синтез ими провоспалительных цитокинов [10]. Иницируемый в условиях воспалительного ответа синтез гипогликозилированных структур в составе ЭГК, являющихся лигандами для молекул клеточной адгезии лейкоцитов, служит дополнительным механизмом, инициирующим межклеточную адгезию [30].

3. Дисфункция ЭГК как патофизиологический фактор развития ГБ и ССЗ

Как отмечалось выше, функции ЭК в норме определяются равновесными процессами "сшелушивания" и регенерации компонентов, образующих ЭГК. Вследствие этого верно утверждение, что "здоровый" ЭГК, имеющий необходимую или физиологичную для конкретного отдела сосудистой сети толщину, обуславливает гомеостаз в сосудах, сердечно-сосудистой системе в целом, и органах, где он представлен. Поэтому при развитии дисфункции эндотелия, правомерно говорить также о "дисфункции ЭГК", которая является первичной и служит патофизиологическим фактором возрастного старения сосудов, развития АГ, заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений.

3.1. Экспериментальные доказательства развития дисфункции ЭГК с возрастом

Предполагается, что дисфункция ЭГК является одним из наиболее ранних признаков старения сосудов, которое затем переходит в дисфункцию эндотелия с функциональными нарушениями гомеостаза сосудов, что, в конечном итоге, реализуется в возрастных ССЗ [15]. Установлено, что с возрастом стенка сосудов утолщается и теряет

эластичность, что обуславливает жесткость сосудов, которая является отличительным признаком и ключевым фактором риска развития возрастных ССЗ, а также одним из факторов, вызывающих дисфункцию ЭГК [31]. Экспериментально, с использованием линий ЭК, выращенных на полиакриламидных гелях, характеристики которых моделируют жесткий субэндотелиальный слой, установлено ингибирование биосинтеза гликанов (главным образом, углеводных цепей глипикана-1), составляющих слой ЭГК, по сравнению с ЭК, подложкой для которых служил более мягкий полиакриламидный гель. Описанные экспериментальные подходы соответствуют моделированию жестких "возрастных" и эластичных "молодых" сосудов, соответственно [32]. В подобной модели "жестких сосудов" обнаруживались признаки дисфункции ЭГК, проявляющейся в пролиферации клеток, экспрессии провоспалительных генов, адгезии моноцитов к эндотелиальному слою, ингибирование фосфорилирования eNOS. Эти факты свидетельствуют о связи между развитием возрастной жесткости сосудистой стенки, субклинического воспаления и дисфункции ЭГК [20]. Предполагается, что с возрастом эта связь усугубляется, создается многофакторный "порочный круг", в котором все звенья являются факторами активации друг друга.

3.2. Механизм развития дисфункции ЭГК при АГ, чувствительной к соли

Было установлено, что один из значимых факторов риска ГБ — повышенное потребление соли, которое отрицательно влияет на сосуды и приводит к высокому АД, — связан с повреждением ЭГК за счет воздействия Na^+ на ЭГК. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что между толщиной ЭГК и концентрацией соли выявлена реципрокная зависимость. В норме отрицательно заряженный слой ЭГК временно связывает Na^+ , присутствующий в крови, что ведет к его накоплению в гликокаликсе и частичной нейтрализации отрицательного заряда поверхности клетки. "Нормальный" ЭГК обладает высокой способностью накапливать Na^+ , но все же сохраняет достаточный поверхностный отрицательный заряд при нормальном уровне Na^+ в крови и функционирует в роли буфера, осуществляя протекцию эндотелия от солевой нагрузки [11, 33].

В условиях "тонкого" ЭГК, который теряет как отрицательный заряд, так и защитные, барьерные свойства, проницаемость эндотелиального слоя для Na^+ возрастает. Следствием является накопление Na^+ в интерстициальном пространстве, что инициирует воспалительную реакцию, адгезионные взаимодействия и задержку ЛНП в стенке сосуда. При повышении содержания Na^+ в крови "тонкий" ЭГК его связывает, результатом чего является прямое влияние Na^+ на ЭК и развитие дисбаланса

продукции вазодилатирующих агентов. Этот каскад процессов ведет к снижению продукции NO, повышению жесткости сосудов и подъему АД. Однако только длительное воздействие Na^+ вызывает деструкцию ЭГК, высвобождение провоспалительных цитокинов и адгезию моноцитов к эндотелию. При кратковременном воздействии Na^+ вышеописанные изменения не выявляются [34].

3.3. Гипергликемия как инициирующий фактор дисфункции ЭГК и развития ССЗ

Как известно, гипергликемия, развивающаяся при сахарном диабете (СД), является одним из ведущих факторов риска ССЗ. По различным данным, у 65-75% пациентов с СД ведущей причиной смерти являются ССЗ. СД может приводить к микрососудистым (ретинопатия, невропатия, нефропатия) и макрососудистым (заболевания периферических артерий, инсульт, инфаркт миокарда и другие ССЗ) осложнениям [35].

В экспериментальных и клинических исследованиях последних лет установлена ключевая роль гипергликемии в патофизиологическом повреждении ЭГК при СД; доказано, что дисфункция ЭГК инициирует хроническую дисфункцию эндотелия при СД обоих типов. При индукции острой гипергликемии путем внутривенного введения раствора глюкозы здоровым добровольцам было показано, что ЭГК в течение 6 ч после перфузии сократился на 50%. Процесс деструкции ЭГК сопровождался повышением гиалуронана в крови и активацией свертывания крови. Этот эффект устранялся введением антиоксиданта N-ацетилцистеина [36]. Факты дестабилизации ЭГК при гипергликемии подтверждены в исследовании тех же авторов, где было показано, что у больных СД 1 типа в крови повышены гиалуронан и гиалуронидазы и значительно сокращена толщина ЭГК при микроальбуминурии [37]. У больных СД 2 типа также выявляются признаки дисфункции ЭГК, проявляющиеся его истончением и повышением в крови гиалуронана и гиалуронидазы, что корректируется введением сулодексида [38]. Основными медиаторами повреждения ЭГК при гипергликемии являются активные формы кислорода, конечные продукты гликирования, ферменты (гиалуронидаза, гепараназа и др.). Их мониторинг в крови, наряду с определением растворимых компонентов ЭГК (гиалуронана, синдекана-1, хондроитин сульфата, гепарансульфата), свидетельствует о повреждении, дестабилизации, "сшелушивании" ЭГК и развитии эндотелиальной дисфункции. Обнаружение этих молекул в крови является прогностическим фактором развития макро- и микрососудистых осложнений при СД [39, 40].

3.4. Развитие дисфункции ЭГК при атеросклерозе

Установлено, что накопление ЛНП во внутренней ветви сонной артерии мышей, получа-

ших питание с высоким содержанием холестерина, коррелирует с уменьшением толщины ЭГК на соответствующем участке сосуда, что связывается с нарушением барьерной функции ЭГК [41]. В моделях, аналогичных вышеописанной, было показано, что в местах атеросклеротических бляшек сосудов наряду с истончением слоя ЭГК повышен апоптоз ЭК. По-видимому, это создает патологический замкнутый круг, поскольку усиленный апоптоз увеличивает накопление ЛНП, потерю ЭГК, адгезию лейкоцитов и инфильтрацию макрофагов, что способствует прогрессированию развития атеросклеротических бляшек [42]. В экспериментальном исследовании Nagy N, et al. (2010) было изучено два типа фармакологических воздействий на ЭГК: ингибирование синтеза гиалуронана *in vitro* на линии ЭК и, аналогично — *in vivo* у мышей с применением 4-метилумбеллиферона (4-methylumbelliferone, 10 мг/г массы тела животного). Была отмечена деструкция ЭГК, значительное увеличение атеросклеротических бляшек аорты, уменьшение ацетилхолин-зависимой дилатации фиброзного кольца аортального клапана, повышение АД, усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию с повышением провоспалительного фона и прогрессированием атеросклероза. Применение гидралазина у мышей снижало гипертензивный эффект 4-метилумбеллиферона, но не подавляло проатерогенный эффект [43].

3.5. Дисфункция ЭГК при ГБ и гипертензивных расстройствах во время беременности

Экспериментальные исследования ЭГК при АГ свидетельствуют, что у крыс линий SHR и SHRSP, которые развивают спонтанную ГБ и генетически предрасположены к инсульту, в 3-месячном возрасте были выявлены нарушения ЭГК в структуре гематоэнцефалического барьера. Изменения ЭГК нарушало функции гематоэнцефалического барьера и являлось следствием хронической АГ, поскольку подобных изменений у нормотензивных крыс линии WKY не выявляли [44]. Кроме того, у крыс гипертензивных линий в системном кровотоке выявляется повышенный уровень протеаз, включая матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в деградации ЭГК эритроцитов и эндотелия, что является одним из факторов, способствующих развитию ГБ [45].

В клиническом исследовании с помощью метода SDF-визуализация (Sidestream Dark Feld, визуализация бокового потока в темном поле) была выявлена реципрокная связь между толщиной ЭГК и жесткостью артерий, нарушением функции коронарного кровообращения, деформацией левого желудочка у пациентов с первично выявленной АГ, ранее не подвергавшейся фармакологической коррекции [46]. Аналогичным методом было установлено, что при преэклампсии (ПЭ) с ранней манифестацией клинических симптомов, которая

является самым тяжелым осложнением из группы гипертензивных расстройств во время беременности, выявляется снижение толщины ЭГК с одновременным повышением в крови свободно циркулирующего гиалуронана и гепаран-сульфат протеогликанов [47]. В серии независимых клинических исследований установлено повышение содержания в крови структурных компонентов ЭГК (эндокана-1, синдекана-1, декорина и гиалуронана) при ПЭ как ранней, так и поздней манифестации, что связывают с проявлением дисфункции материнского эндотелия [10, 48-50].

Отмечается, что деструкция ЭГК имеет патофизиологические последствия, поскольку ведет к повышению сосудистой проницаемости и интерстициальным отекам, быстрому развитию сосудистого воспаления, гиперкоагуляции, потере контроля над сосудистым тонусом, повреждению и гиперплазии интимы сосуда с образованием атеромы и развитию и прогрессированию ГБ [46, 51]. В цитированной выше работе у пациентов с впервые диагностированной АГ установлена связь между сокращением слоя ЭГК и увеличением центрального систолического АД, ростом скорости пульсовой волны, а также уменьшением резерва коронарного кровотока, который частично зависит от продукции NO, что подтверждает патофизиологическую роль ЭГК при ГБ [46]. Как уже отмечалось, истончение слоя ЭГК имеет прямую связь с аномальной эластичностью артерий, снижением резерва коронарного кровотока и нарушением продольной деформации левого желудочка сердца, что является свидетельством наличия общей патогенетической связи между аномальной функцией сосудов и миокарда при АГ и обосновывает весь известный спектр сердечно-сосудистых осложнений при ГБ.

4. Методы оценки дисфункции ЭГК и современные возможности ее коррекции

4.1. Оценка дисфункции ЭГК

Абсолютное большинство данных о механизмах развития дисфункции ЭГК получены в экспериментальных моделях на животных и на изолированных клетках, поскольку эндотелий человека, как объект исследования прямыми методами, недоступен. Доказательства дисфункции ЭГК и его иницирующей роли в патогенезе широкой группы заболеваний, поражающих сосуды, сердце, мозг, почки и глаза получены косвенными методами оценки ЭГК в ограниченном числе клинических исследований. Основной метод, используемый в клинике — иммуноферментный анализ, с помощью которого проводят детекцию составных компонентов ЭГК в крови, что дает возможность судить о степени дестабилизации и "сшелушивания" ЭГК [52]. Единственный на сегодняшний день метод прижизненной визуализации ЭГК — SDF-визуализация — стробоскопический метод ви-

Лекарственные средства, оказывающие протективный эффект на ЭГК [11, 40, 52, 58]

| Лекарственные средства, способствующие регенерации ЭГК | Лекарственные средства, способствующие устранению факторов, повреждающих ЭГК |
|--|--|
| Свежемороженая плазма | Дексметомидин |
| Севофлуран | Сулодексид |
| Сулодексид | Антитромбин III |
| Метформин | Глюкокортикостероиды (гидрокортизон, метилпреднизолон) |
| | Антиоксиданты |
| | N-ацетилцистеин |
| | Атрасентан |
| | Гепарин |

зуализации на основе светодиоидного кольца, введен для клинического наблюдения за микроциркуляцией [53]. SDF-визуализация позволяет оценить толщину ЭГК в микрососудах. SDF-визуализацию проводят с помощью специального датчика, который позволяет оценить толщину ЭГК сублингвальных микрососудов размером от 5 до 25 мкм путем измерения пограничной перфузируемой области, соответствующей расстоянию от стенки микрососудов до движущихся с током крови эритроцитов. Увеличение перфузируемой области свидетельствует о сокращении толщины ЭГК в микрососуде [54, 55]. Установлено, что маркер, полученный с помощью метода SDF-визуализации, основанный на измерении пограничной области перфузии у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска, ассоциирован с ухудшением состояния сосудов микроциркуляции, стенок крупных артерий и распространенностью стенозирующего атеросклероза сонной артерии и ишемической болезнью сердца. Эти клинические доказательства указывают на перспективы его использования как суррогатного маркера эндотелиальной дисфункции [56].

Мониторинг в крови свободно циркулирующих компонентов ЭГК независимо или в комплексе с SDF-визуализацией может использоваться для прогнозирования, диагностики и оценки эффективности терапии при патологиях, связанных с развитием эндотелиальной дисфункции. Особый интерес в настоящее время вызывает изучение ЭГК при ССЗ с акцентом на его роль в механизмах регуляции АД, выявлении факторов риска развития дисфункции ЭГК, возможностях фармакологической профилактики и коррекции дисфункции ЭГК, для чего могут быть использованы все вышеописанные методы [57].

4.2. Подходы к фармакологической протекции ЭГК

Основываясь на ключевой роли ЭГК в процессах, поддерживающих гомеостаз сосудов, в современной клинической фармакологии формируется направление, имеющее вектор на разработку

подходов к лечению АГ с позиции профилактики и коррекции изменений ЭГК [58, 59]. Формулируются подходы к фармакокоррекции и фармакопревенции, основанные, главным образом, на экспериментальных и немногочисленных клинических исследованиях, в которых оцениваются гликокаликс-протективные эффекты лекарственных средств различных фармакологических групп. Такой терапевтический подход является инновационным, поскольку основан на патогенетической терапии и широко не используется в настоящее время в клинической практике. С этой целью оцениваются лекарственные средства, влияющие на защиту и регенерацию поврежденного ЭГК или устраняющие факторы, которые вызывают нарушение структуры ЭГК и его деструкцию. Краткое резюме лекарственных средств с гликокаликс-протективным эффектом представлено в таблице 1. Подробный обзор таких подходов изложен в наших предыдущих публикациях [52, 58], а также в ограниченном числе отечественных [59, 60] и зарубежных работ [11, 40].

Заключение

Данные об ЭГК, накопленные к настоящему времени, позволяют сделать заключение, что ЭК нельзя рассматривать изолированно без ЭГК, а функции, выполняемые ЭГК, равнозначны функциям ЭК, поскольку именно изменения ЭГК определяют процессы, которые протекают как в самой клетке, так и в сосудистой системе в целом. ЭГК является лабильной надклеточной структурой, состав и пространственная структура которой меняется под влиянием повреждающих факторов. Длительное, хроническое воздействие повреждающих факторов на ЭГК, которое происходит в результате воспалительных стимулов, сопровождающих АГ, вызывает развитие патофизиологических процессов активации/дисфункции эндотелия с потерей регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и барьерной функции и предопределяет патологические изменения в органах-мишенях при АГ. Активация с последующей дисфункцией эндотелия иници-

ируется воспалительным процессом и сопровождает его, создавая замкнутый круг, преодоление которого возможно с позиции фармакологических подходов к коррекции состояния ЭГК. Однако подходы к фармакопревенции и фармакокоррекции АГ, мишенью которых является ЭГК, в настоящее время имеют больше фундаментальную, чем практическую направленность. Это открывает большие возможности для клинических исследований

в этом направлении в клинической фармакологии антигипертензивных средств.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 121040600435-0 "Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ" с целью сбора и анализа информации о предмете исследования.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Barsukov AV, Talantseva MS, Korovin AE, et al. Essential hypertension and inflammation. Bull Russ Military Med Academy. 2013;44(4):229-36. (In Russ.) Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. Эссенциальная гипертензия и воспаление. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013;44(4):229-36.
- Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and hypertension. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial hypertension). 2008;14(4):315-9. (In Russ.) Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):315-9. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-315-319.
- Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Mediat Inflamm. 2014;2014:694312. doi:10.1155/2014/694312.
- Maksimenko AV, Turashev AD. Endothelial glycocalyx of blood circulation system. I. Detection, components, and structural organization. Russ J Bioorg Chem. 2014;40(2):119-28. (In Russ.) Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация. Биоорганическая химия. 2014;40(2):131-41. doi:10.7868/S0132342314020110.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007;454(3):345-59. doi:10.1007/s00424-007-0212-8.
- Spiess BD. Heparin: Effects upon the Glycocalyx and Endothelial Cells. J Extra Corpor Technol. 2017;49(3):192-97.
- Ziganshina MM, Yarotskaya EL, Sukhikh GT, et al. Endothelial Dysfunction as a Consequence of Endothelial Glycocalyx Damage: A Role in the Pathogenesis of Preeclampsia. In: Lenasi H, ed. Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges. IntechOpen, London. 2018. doi:10.5772/intechopen.75043.
- Iwabuchi K, Nakayama H, Oizumi A, et al. Role of Ceramide from Glycosphingolipids and Its Metabolites in Immunological and Inflammatory Responses in Humans. Mediat Inflamm. 2015;2015:120748. doi:10.1155/2015/120748.
- Ziganshina MM, Pavlovich SV, Bovin NV, et al. Hyaluronic Acid in Vascular and Immune Homeostasis during Normal Pregnancy and Preeclampsia. Acta Naturae. 2016;8(3):59-71. (In Russ.) Зиганшина М.М., Павлович С.В., Бовин Н.В. и др. Гиалуроновая кислота в сосудистом и иммунном гомеостазе при физиологической беременности и преэклампсии. Acta Naturae. 2016;8(3):66-79.
- Tarbel JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. J Intern Med. 2016;280(1):97-113. doi:10.1111/joim.12465.
- Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. Ann Biomed Eng. 2012;40(4):840-8. doi:10.1007/s10439-011-0427-x.
- Maksimenko AV, Turashev AD, Fedorovich AA, et al. Rat endothelial glycocalyx participates in microcirculatory disorders. Ateroskleroz i Dislipidemii. 2011;3(4):13-29. (In Russ.) Максименко А.В., Турашев А.Д., Федорович А.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;3(4):13-29.
- Maksimenko AV. Endothelial glycocalyx is significant constitutive part of double protective layer into vascular wall: diagnostic index and therapeutic target. Kardiologicheskij Vestnik. 2016;11(3):94-100. (In Russ.) Максименко А.В. Эндотелиальный гликокаликс — значимая составная часть двойного защитного слоя сосудистой стенки: диагностический индикатор и терапевтическая мишень. Кардиологический вестник. 2016;11(3):94-100.
- Machin DR, Phuong TT, Donato AJ. The role of the endothelial glycocalyx in advanced age and cardiovascular disease. Curr Opin Pharmacol. 2019;45:66-71. doi:10.1016/j.coph.2019.04.011.
- Ebong EE, Lopez-Quintero SV, Rizzo V, et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. Integr Biol. 2014;6(3):338-47. doi:10.1039/c3ib40199e.
- Yen W, Cai B, Yang J, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. PLoS One. 2015;10(1):e0117133. doi:10.1371/journal.pone.0117133.
- Bartosch AMW, Mathews R, Mahmoud MM, et al. Heparan sulfate proteoglycan glypican-1 and PECAM-1 cooperate in shear-induced endothelial nitric oxide production. Sci Rep. 2021;11(1):11386. doi:10.1038/s41598-021-90941-w.
- Melkumyants AM, Balashov SA, Gonchar IV. The influence of the endothelial glycocalyx on the ability of arteries to control their lumen by blood flow rate. Neurosci Behav Physiol. 2017;103(12):1370-6. (In Russ.) Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Гончар И.В. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменениях скорости кровотока. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(12):1370-6.
- Weinbaum S, Cancel LM, Fu BM, et al. The Glycocalyx and Its Role in Vascular Physiology and Vascular Related Diseases. Cardiovasc Eng Technol. 2021;12(1):37-71. doi:10.1007/s13239-020-00485-9.

21. Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M, et al. Role of PECAM-1 in the shear-stress-induced activation of Akt and the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in endothelial cells. *J. Cell Sci.* 2005;118(18):4103-11. doi:10.1242/jcs.02541.
22. Xu S, Ha CH, Wang W, et al. PECAM1 regulates flow-mediated Gab1 tyrosine phosphorylation and signaling. *Cell Signal.* 2016;28(3):117-24. doi:10.1016/j.cellsig.2015.12.007.
23. Russell-Puleri S, Dela Paz NG, Adams D, et al. Fluid shear stress induces upregulation of COX-2 and PGI(2) release in endothelial cells via a pathway involving PECAM-1, PI3K, FAK, and p38. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312(3):H485-500. doi:10.1152/ajpheart.00035.2016.
24. Sokolov IL, Melkumyants AM, Antonova OA. Endothelial glycocalyx participates in suppression of angiotensin-converting enzyme activity caused by shear stress. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;105(2):198-206. (In Russ.) Соколов И.Л., Мелькумянц А.М., Антонова О.А. Участие эндотелиального гликокаликса в подавлении активности ангиотензин-превращающего фермента при действии напряжения сдвига. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019;105(2):198-206. doi:10.1134/S0869813919020079.
25. Ivanov AN, Puchinyan DM, Norkin IA. Vascular endothelial barrier function. *Usp Fiziol Nauk.* 2015;46(2):72-96. (In Russ.) Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения. *Успехи физиологических наук.* 2015; 46(2):72-96.
26. Liu X, Fan Y, Deng X. Effect of the endothelial glycocalyx layer on arterial LDL transport under normal and high pressure. *J Theor Biol.* 2011;283(1):71-81. doi:10.1016/j.jtbi.2011.05.030.
27. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, et al. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011171. doi:10.1161/JAHA.118.011171.
28. McDonald KK, Cooper S, Danielzak L, et al. Glycocalyx Degradation Induces a Proinflammatory Phenotype and Increased Leukocyte Adhesion in Cultured Endothelial Cells under Flow. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167576. doi:10.1371/journal.pone.0167576.
29. Rodrigues SF, Granger DN. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e978720. doi:10.4161/21688370.2014.978720.
30. Scott DW, Patel RP. Endothelial heterogeneity and adhesion molecules N-glycosylation: implications in leukocyte trafficking in inflammation. *Glycobiology.* 2013;23(6):622-33. doi:10.1093/glycob/cwt014.
31. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *J A. Heart Assoc.* 2018;7(14):e008588. doi:10.1161/JAHA.118.008588.
32. Mahmoud M, Mayer M, Cancel LM, et al. The Glycocalyx core protein Glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(6):1592-605. doi:10.1093/cvr/cvaa201.
33. Oberleithner H, Wilhelm M. Vascular glycocalyx sodium store — determinant of salt sensitivity? *Blood Purif.* 2015;39(1-3):7-10. doi:10.1159/000368922.
34. Cao RN, Tang L, Xia ZY, et al. Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chin Med J.* 2019;132(8):963-75. doi:10.1097/CM9.000000000000177.
35. Ostroumova OD, Goloborodova IV, Fomina VM. Cardiovascular risks in type 2 diabetes patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):81-94. (In Russ.) Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Фомина В.М. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(4):81-94. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-81-94.
36. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MCL, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes.* 2006;55(2):480-6. doi:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103.
37. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(4):1127-32. doi:10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
38. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53(12):2646-55. doi:10.1007/s00125-010-1910-x.
39. Dogne S, Flamion B, Caron N. Endothelial glycocalyx as a shield against diabetic vascular complications: involvement of hyaluronan and hyaluronidases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):1427-39. doi:10.1161/ATVBAHA.118.310839.
40. Yilmaz O, Afsar B, Ortiz A, et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):611-9. doi:10.1093/ckj/sfz042.
41. van den Berg BM, Spaan JA, Vink H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice. *Pflugers Arch.* 2009;457(6):1199-206. doi:10.1007/s00424-008-0590-6.
42. Cancel LM, Ebong EE, Mensah S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model. *Atherosclerosis.* 2016;252:136-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930.
43. Nagy N, Freudenberger T, Melchior-Becker A, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis. *Circulation.* 2010;122(22):2313-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972653.
44. Ueno M, Sakamoto H, Liao YJ, et al. Blood-brain barrier disruption in the hypothalamus of young adult spontaneously hypertensive rats. *Histochem Cell Biol.* 2004;122(2):131-7. doi:10.1007/s00418-004-0684-y.
45. Pot C, Chen AY, Ha JN, et al. Proteolytic cleavage of the red blood cell glycocalyx in a genetic form of hypertension. *Cell Mol Bioeng.* 2011;4(4):678-92. doi:10.1007/s12195-011-0180-0.
46. Ikonomidis I, Voumvourakis A, Makavos G, et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens.* 2018;20(4):672-9. doi:10.1111/jch.13236.
47. Weissgerber TL, Garcia-Valencia O, Milic NM, et al. Early Onset Preeclampsia Is Associated With Glycocalyx Degradation and Reduced Microvascular Perfusion. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e010647. doi:10.1161/JAHA.118.010647.
48. Berg S, Engman A, Holmgren S, et al. Increased plasma hyaluronan in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(2):131-7. doi:10.1080/00365510151097647.
49. Hentschke MR, Lucas LS, Mistry HD, et al. Endocan-1 concentrations in maternal and fetal plasma and placenta in pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy. *Cytokine.* 2015;74(1):152-6. doi:10.1016/j.cyto.2015.04.013.
50. Siddiqui MF, Nandi P, Girish GV, et al. Decorin over-expression by decidual cells in preeclampsia: a potential blood biomarker.

- Am J Obstet Gynecol. 2016;215(3):361.e1-361.e15. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.020.
51. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, et al. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med*. 2006;259(4):393-400. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01625.x.
 52. Ziganshina MM, Yarotskaya EL, Bovin NV, et al. Can Endothelial Glycocalyx Be a Major Morphological Substrate in Pre-Eclampsia? *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3048. doi:10.3390/ijms21093048.
 53. Kang H, Deng X. The Endothelial Glycocalyx: Visualization and Measurement. *J Biomed* 2017;2:120-3. doi:10.7150/jbm.20986.
 54. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol*. 2008;104(3):845-52. doi:10.1152/jappphysiol.00440.2007.
 55. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-89. doi:10.1177/1741826711398179.
 56. Gorshkov AYu, Gumanova NG, Boytsov SA. Potential marker of endothelial dysfunction in patients with various grade of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):57-62. (In Russ.) Горшков А. Ю., Гуманова Н. Г., Бойцов С. А. Потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной величиной сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):57-62. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-57-62.
 57. Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA, et al. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regionarnoe krovoobrašenie i mikrocirkulâciâ* 2020;19(73):5-16. (In Russ.) Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(73):5-16. doi:10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.
 58. Ziganshina MM, Pavlovich SV. New approaches to the prevention and treatment of arterial hypertension from the standpoint of pharmacological correction of endothelial glycocalyx: experimental and clinical data. *Eksp Klin Farmakol*. 2021;84(7):26-36. (In Russ.) Зиганшина М. М., Павлович С. В. Новые подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии с позиции фармакологической коррекции эндотелиального гликокаликса: экспериментальные и клинические данные. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(7):26-36. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-7-26-36.
 59. Gorshkov AYu, Boytsov SA. Endothelial glycocalyx — potential vascular biomarker: diagnostic and therapeutic target in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):87-92. (In Russ.) Горшков А. Ю., Бойцов С. А. Эндотелиальный гликокаликс — потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):87-92. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-87-92.
 60. Sokologorsii SV, Ovechkin AM, Politov ME, Bulanova EL. To restore a glycocalyx! Is there any opportunities? *Russ J Anaesth Reanim*. 2022;1:102-10. (In Russ.) Сокологорский С. В., Овечкин А. М., Политов М. Е., Буланова Е. Л. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:102-110. doi:10.17116/anaesthesiology2022011102.

УЗИ-ассистированные осмотры — компетенция, сформировавшаяся в процессе междисциплинарных взаимодействий в клинической практике

Джиоева О. Н.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, УЗИ-ассистированный осмотр, межпрофессиональные отношения, междисциплинарное сотрудничество.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/08-2022

Принята к публикации 24/08-2022



Для цитирования: Джиоева О. Н. УЗИ-ассистированные осмотры — компетенция, сформировавшаяся в процессе междисциплинарных взаимодействий в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3426. doi:10.15829/1728-8800-2022-3426. EDN SMIDMZ

Ultrasound-assisted examinations are a competence formed in the process of interdisciplinary interactions in clinical practice

Dzhioeva O. N.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ). Moscow, Russia

Keywords: ultrasound examination, ultrasound-assisted examination, interprofessional relations, interdisciplinary cooperation.

Relationships and Activities: none.

Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795.

Corresponding author: o.dzhioeva@yandex.ru

Received: 18/08-2022

Accepted: 24/08-2022

For citation: Dzhioeva O. N. Ultrasound-assisted examinations are a competence formed in the process of interdisciplinary interactions in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3426. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3426. EDN SMIDMZ

УЗИ — ультразвуковое(-ые) исследование(-я).

Междисциплинарные взаимодействия в медицине — это способ практики, основанный на сотрудничестве врачей различных клинических специальностей. Развитие межпрофессиональной практики и продуктивных междисциплинарных взаимодействий требует приверженности к совместному обучению и диалогу. Диалог может способствовать коллегиальному взаимодействию, изменению мышления, поддержке новых профес-

сиональных отношений и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам [1].

Очень важно понимать общую цель в контексте междисциплинарного сотрудничества, формирования общей стратегии ведения пациентов, поощрения совместного принятия решений, координации помощи и укрепления межпрофессиональных отношений [1, 2]. Проблемы в достижении целей в междисциплинарном взаимодействии

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: o.dzhioeva@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 614-18-21

[Джиоева О. Н. — д.м.н., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии; руководитель секции "Междисциплинарные взаимодействия в клинической практике", ORCID: 0000-0002-5384-3795].

включают непостоянную посещаемость общебольничных конференций, обмен не относящейся к делу информацией, отсутствие стабильной команды и преемственности, а также непоследовательное руководство. Эффективные междисциплинарные взаимодействия — это процесс, посредством которого различные профессиональные группы работают вместе для улучшения качества здравоохранения [2, 3]. Врачи разных специальностей, работающие в команде, быстрее достигают улучшения коммуникации, координации помощи и совместного принятия решений, ориентированных на пациента [3, 4]. Учитывая появляющиеся данные о положительном влиянии эффективного междисциплинарного взаимодействия на результаты, рабочие процессы, интегрирующие модели в оказание медицинской помощи, этот вектор является чрезвычайно важным в развитии здравоохранения и обеспечении качественной и доступной медицинской помощи [5].

Факторы, способствующие координации помощи и командной работе в отделениях стационара и амбулатории, включают рутинные процедуры, такие как схемы лечения, а также лиц, выполняющих те или иные функции, и коллегиальные встречи [6]. Кроме того, совместные образовательные мероприятия имеют важное значение в обмене опытом, знакомстве с клиническими рекомендациями смежных профессиональных сообществ и обсуждении оптимальных подходов к диагностике и лечению.

Одной из профессиональных компетенций, которая сформировалась именно в ходе междисциплинарных взаимодействий, является осмотр пациента, ассистированный с помощью методики ультразвукового исследования (УЗИ). УЗИ-ассистированный осмотр — это дополнение к общему клиническому осмотру в виде быстрого ограниченного ультразвукового мониторинга для принятия решения или ассистированная манипуляция, выполняемая врачами различных клинических дисциплин с целью оценки основных изменений показателей внутрисердечной гемодинамики, структуры легочной ткани, состояния магистральных артерий и вен, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Данное исследование не требует профессиональной и расширенной подготовки специалиста по инструментальной и лучевой диагностике, достаточно профильного курса обучения в рамках основной специальности. УЗИ-ассистированный осмотр не является самостоятельным полноценным методом. В ходе осмотра расчет ультразвуковых показателей не проводится, письменное заключение в виде протокола исследования не выдается, полученные данные отражаются в протоколе первичного осмотра, в дневнике наблюдения за больным. Классический физикальный осмотр включает: тщательный сбор анамнеза, осмотр, пер-

куссию, пальпацию и аускультацию. Это отличная модель, которой пользуются и по настоящее время, но в ней мало технологических достижений [7]. Прогресс был достигнут с изобретением стетоскопа Лаэннеком в 1816г, и он был усовершенствован в последующем Лейтоном, Керром, Боулзом, Раппапортом, Спрагом и Литтманном. По мере того, как новые стетоскопы улучшали диагностическую чувствительность и специфичность метода аускультации, они стали включаться в физикальное обследование [8]. В то же время, такой навык объективного осмотра пациента, как перкуссия, в настоящее время стал уходящим. Перкуссия состоит в постукивании определенных участков тела с целью получения звука, происхождение которого объясняется возникновением колебательных движений в органах и тканях, расположенных непосредственно под местом удара. Методы перкуссии, пальпации и аускультации основаны на субъективном восприятии результатов врачом, у которого задействованы слух, осязание, но отсутствует зрительный контроль. Возможность включения визуального компонента в общий осмотр дает как раз УЗИ. УЗИ-ассистированный осмотр — это дополнительный шаг, когда манипуляция с помощью ультразвукового сканирования является дополнением, расширяющим возможности клинического осмотра, результаты вносятся в историю болезни, в дневник наблюдения или в протокол обхода, как отражение объективного статуса. Важно понимать, что исследование, выполненное врачом-клиницистом, не может быть зафиксировано как отдельный протокол УЗИ, и данные УЗИ-ассистированного исследования вносятся в общий осмотр. Форма изложения описания в рамках общего осмотра не является регламентированной и подразумевает интерпретацию данных врачом, выполнявшим исследование. Интерес к широкому внедрению в клиническую практику УЗИ-ассистированных осмотров связан с широким распространением мобильного и карманного ультразвукового оборудования. Преимущество мобильных ультразвуковых устройств заключается в их компактности и возможности немедленного использования при осмотре пациентов в отделениях интенсивной терапии, у постели больного. Эти ультразвуковые системы не имеют продвинутых опций в виде постоянно-волнового и импульсно-волнового доплеровских режимов, 3-мерной и 4-мерной эхокардиографии. В то же время качество серошкального изображения на мобильных приборах хорошее, что позволяет получить необходимую информацию о показателях структуры и функции органов и систем [9].

УЗИ-ассистированные осмотры — метод, который может быть использован в любой области медицины: терапии, хирургии, акушерстве, в палатной, неотложной помощи, а также в рамках те-



Рис. 1 Цикл дополнительного профессионального образования по УЗИ-ассистированным осмотрам в НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

лемедицинских консультаций. С одной стороны, медицинское сообщество поощряет прогресс, использование новых инструментов в медицине, а с другой — любая инновация требует подробного изучения рисков и преимуществ. В современной медицине изо всех сил пытаются сбалансировать стоимость новых технологий, временные ограничения, удовлетворенность пациентов и качественную медицинскую помощь. Обоснованный скептицизм и интерес к медицинским достижениям побуждают изучить возможности эффективного междисциплинарного взаимодействия посредством метода УЗИ-ассистированных осмотров до того, как он будет в полной мере принят и реализован врачебным сообществом [10, 11].

За прошедшие годы в различных областях медицины, включая неотложную медицину, общую врачебную практику, скорую медицинскую помощь, были приняты различные виды использования прикроватного ультразвука и УЗИ-ассистированного осмотра. Несмотря на то, что преимущество метода бесспорно в клинической практике и является предпочтительным методом визуализации первой линии для оценки органов и систем, в Российской Федерации этот метод внедрен недостаточно. Поэтому специалистами НИИЦ ТПМ были разработаны программы дополнительного



Рис. 2 Цикл дополнительного профессионального образования по УЗИ-ассистированным осмотрам в НИИ КПССЗ, г. Кемерово.

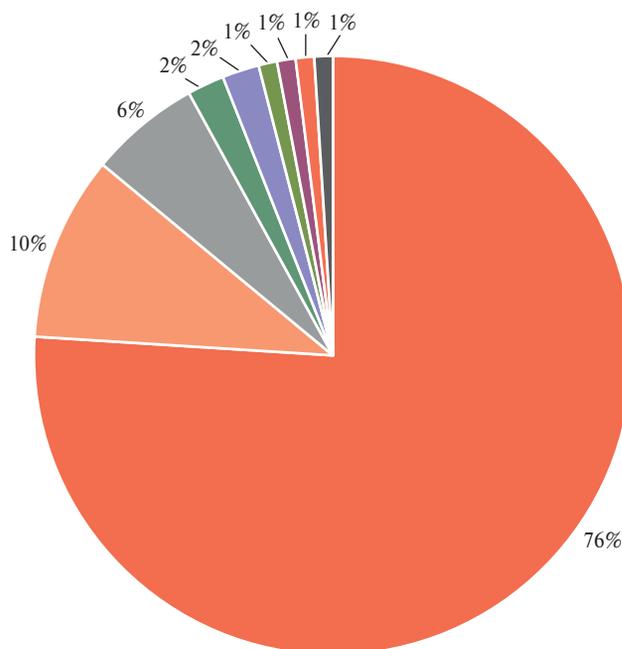


Рис. 3 Специалисты, прошедшие обучение УЗИ-ассистированным осмотрам в 2021-2022гг: 76% — кардиологи, 10% — анестезиологи-реаниматологи, 6% — сердечно-сосудистые хирурги, по 2% — специалисты функциональной диагностики и детские хирурги, по 1% — терапевты, эндокринологи, заместители главного врача.

профессионального образования по обучению врачей различных специальностей УЗИ-ассистированным осмотрам. За период с мая 2021г по июль 2022г были обучены 162 курсанта из Сибирского, Южного и Центрального федеральных округов (рисунки 1, 2). Особенностью формируемых групп для обучения была междисциплинарность и активное взаимодействие специалистов друг с другом в про-

цессе обучения. Среди курсантов 76% (n=123) составили кардиологи, 10% (n=17) — анестезиологи-реаниматологи, 6% (n=10) — сердечно-сосудистые хирурги, по 2% (n=3 и n=4, соответственно) — специалисты функциональной диагностики и детские кардиохирурги, по 1% (по 1 человеку) — терапевт, эндокринолог и заместитель главного врача (рисунок 3). Медиана возраста курсантов составила 32 [25; 44] года.

Надеемся, что наша образовательная программа является дополнительным инструментом, позволяющим оптимизировать междисциплинарные взаимодействия в клинической практике. Считаем, что продемонстрировали целесообразность эффективного освоения метода врачами различных

специальностей, и это отражает возможность внедрения УЗИ-ассистированных осмотров в амбулаторные и стационарные клинические условия. Понимаем, что пока этот метод недостаточно знаком специалистам, но члены секции междисциплинарных взаимодействий в клинической практике Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний работают над совершенствованием методических подходов, а также приглашают всех заинтересованных врачей присоединиться к этому сложному и важному проекту.

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

Литература/References

1. Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD000072. doi:10.1002/14651858.CD000072.pub2.
2. Kim MM, Barnato AE, Angus DC, et al. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170(4):369-76. doi:10.1001/archinternmed.2009.521.
3. Reeves S, Zwarenstein M, Goldman J, et al. Interprofessional education: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD002213. doi:10.1002/14651858.CD002213.pub2.
4. Paradis E, Reeves S. Key trends in interprofessional research: a macrosociological analysis from 1970 to 2010. *J Interprof Care.* 2013;27(2):113-22. doi:10.3109/13561820.2012.719943.
5. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):955-64. doi:10.1001/archinte.166.9.955.
6. Gittel JH, Godfrey M, Thistlethwaite J. Interprofessional collaborative practice and relational coordination: improving healthcare through relationships. *J Interprof Care.* 2013;27(3):210-3. doi:10.3109/13561820.2012.730564.
7. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. ISBN-10: 0-409-90077-X.
8. Ramsay J. Bock's Stethoscope as an aid to determining the efficiency of the myocardium. *Br Med J.* 1916;2(2911):521-2. doi:10.1136/bmj.2.2911.521.
9. Siepel T, Clifford DS, James PA, et al. The ultrasound-assisted physical examination in the periodic health evaluation of the elderly. *J Fam Pract.* 2000;49(7):628-32.
10. Drapkina OM, Dzhioeva ON. Fundamentals of ultrasound-assisted examination and evaluation of patients hospitalized with coronavirus infection in a therapeutic hospital. Educational and methodical manual. M.: FSBI "NMIC TPM", ROPNIZ, 2021, 40 p. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Основы УЗИ-ассистированного осмотра и оценки пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в терапевтический стационар. Учебно-методическое пособие. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ", РОПНИЗ, 2021, 40 с.
11. Drapkina OM, Dzhioeva ON, Kuzub AA, Dadaev VS. Experience in using focused cardiac ultrasound in patients with acute heart failure in the intensive care unit. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):4082. (In Russ.) Драпкина О.М., Джиоева О.Н., Кузуб А.А., Дадаев В.С. Опыт проведения ассистированных осмотров с помощью карманных ультразвуковых систем у пациентов с острой сердечной недостаточностью в отделении интенсивной терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(12):4082. doi:10.15829/1560-4071-2020-4082.

К 70-летию профессора Сергея Юрьевича Марцевича

4 сентября 2022 года свой 70-летний юбилей отмечает Сергей Юрьевич Марцевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Жизненный путь Сергея Юрьевича неразрывно связан с медициной и наукой. После окончания с отличием 3-го Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко в 1979г Сергей Юрьевич становится сотрудником Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ), руководимого академиком Евгением Ивановичем Чазовым. В последующие годы С. Ю. Марцевич успешно продолжает трудовую деятельность, пройдя все ступени роста от старшего лаборанта до руководителя отдела. Его учителями были академик Игорь Константинович Шхвацабая и профессор Владимир Исаакович Метелица. В 1984г Сергей Юрьевич защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а в 1994г ему была присвоена ученая степень доктора медицинских наук. С 2000г С. Ю. Марцевич возглавляет отдел профилактической фармакотерапии ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, где он плодотворно работает более 40 лет.

Сфера научных интересов С. Ю. Марцевича охватывает широкий круг вопросов, приоритетными из которых являются кардиология, клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. Профессор С. Ю. Марцевич занимается вопросами эффективности и терапевтической эквивалентности современных лекарственных препаратов, их профилактического применения. В руководимом им отделе разрабатываются и совершенствуются методы оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистой патологии и ряда некардиальных заболеваний терапевтического профиля, анализируется информация об их применении в реальной клинической практике. Важным направлением работы отдела является анализ соответствия частоты и обоснованности использования современных методов диагностики и лечения актуальным клиническим рекомендациям, а также оценка качества фармакотерапии и прогноза на основании данных фармакоэпидемиологических исследований (регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

С. Ю. Марцевич является автором и соавтором 20 руководств, 12 монографий, 43 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 600 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии, клинической фармакологии, терапии и профилактической медицины. Под его руководством защищено 37 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Обладая огромным многолетним опытом в изучении клинической фармакологии сердечно-сосудистых заболеваний, профессор С. Ю. Марцевич сочетает организационно-методиче-



скую работу руководителя отдела с научной деятельностью, преподавательской работой и медицинской практикой.

С. Ю. Марцевич на протяжении многих лет выступает с большим числом докладов на российских и международных научных конгрессах и конференциях, регулярно читает лекции практикующим врачам. При обучении врачей он всегда в доступной форме излагает последние достижения клинической фармакологии и фармакотерапии, уверенно владеет аудиторией и является известным лектором всей страны. Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Марцевич С. Ю. проводит огромную научно-общественную работу, он является заместителем главного редактора журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии", членом редколлегии журналов "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" и "Кардиология", Президентом АНО "Национальное общество доказательной фармакотерапии", членом совета экспертов Российского кардиологического общества по подготовке ряда клинических рекомендаций. Его работа неоднократно отмечена наградами; за многолетний труд ему объявлена благодарность приказом Министра здравоохранения Российской Федерации.

Коллеги, ученики и пациенты С. Ю. Марцевича высоко ценят его профессионализм, повышенное чувство ответственности, доброжелательность и юмор. Помимо профессиональной деятельности, сфера увлечений С. Ю. Марцевича включает литературу, историю, туризм, фотографию.

В научном и медицинском мире Марцевич С. Ю. пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача. Ученики, коллеги и редколлегия журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" сердечно поздравляют дорогого Сергея Юрьевича с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

