

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>

№ 10, 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 10'2022

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

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

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

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

Профессиональное образование

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

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

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

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Science Citation Index (RSCI):
SCIENCE INDEX (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 "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translators
Maximova O. A.
Rodionova Yu. V.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu., Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 10'2022

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

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

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

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

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

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

Professional education

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

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

Address: Petroverigsky per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Смирнова М. И., Курехян А. С., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф., Кошеляевская Я. Н., Деев А. Д.
Результаты проспективного наблюдения больных артериальной гипертензией с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания в рутинной практике. Часть I. Характеристика неблагоприятных событий

Михин В. П., Осипова О. А., Воротынцева В. В., Перуцкий Д. Н., Головина Н. И.
Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами

Ишемическая болезнь сердца

Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Коккожева М. А., Шукуров Ф. Б., Ахундова Х. Р., Куценко В. А.
Особенности реваскуляризации миокарда и анализ конечных точек через год наблюдения у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета

Хроническая сердечная недостаточность

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Ханакян С. С., Альмяшева А. М.
Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матриксных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2

Регистры и исследования

Гусейнова Э. Т., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю.
Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра)

Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Попович М. В., Гамбарян М. Г., Пустеленин А. В., Глуховская С. В., Левина И. А., Драпкина О. М.
Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области

Kapoor G., Swaroop A., Singh S.
Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Gorbunov V. M., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D.
Prospective follow-up of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases in routine practice. Part I. Characterization of adverse events

Mikhin V. P., Osipova O. A., Vorotyntseva V. V., Perutsky D. N., Golovina N. I.
Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy

Ischemic heart disease

Mamedov M. N., Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Shukurov F. B., Akhundova H. R., Kutsenko V. A.
Analysis of myocardial revascularization and endpoints after a 1-year follow-up of patients with acute and chronic coronary artery disease, depending on diabetes presence

Chronic heart failure

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Khanakyan S. S., Almyasheva A. M.
Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19

Studies and registers

Guseinova E. T., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu.
Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry

Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Popovich M. V., Gambaryan M. G., Pustelenin A. V., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Drapkina O. M.
Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast

Kapoor G., Swaroop A., Singh S.
Влияние разовых и регулярных упражнений на артериальную жесткость и показатели отражения у пациентов с ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного клинического исследования

Мнение приглашенного редактора

Беграмбекова Ю. Л.

Клинические исследования в области кардиореабилитации: проблемы планирования и интерпретации результатов

65

Opinion of invited editor

Begrambekova Y. L.

Clinical research in the field of cardiorehabilitation: problems of planning and interpretation of results

Обзоры литературы

Ким О. Т.

Безопасность пациентов как приоритет мирового здравоохранения

67

Literature reviews

Kim O. T.

Patient safety as a global health priority

Лимонова А. С., Германова К. Н., Гантман М. В., Назарова М. А., Давтян К. В., Новиков П. А., Сукманова А. А., Тарасов А. В., Харлап М. С., Ершова А. И., Драпкина О. М.

Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрочердиологии

80

Limonova A. S., Germanova K. N., Gantman M. V., Nazarova M. A., Davtyan K. V., Novikov P. A., Sukmanova A. A., Tarasov A. V., Kharlap M. S., Ershova A. I., Drapkina O. M.

Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Иванова А. А., Макогон Н. В.

Роль профессиональных сообществ в становлении молодого специалиста

92

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

Ivanova A. A., Makogon N. V.

Role of professional associations in the development of a young specialist

Информация

95

Information

Методические рекомендации

Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б.

Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов

97

Methodical guidelines

Drapkina O. M., Shishkova V. N., Kotova M. B.

Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Уважаемые читатели,

в десятом номере журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" вниманию читателей представлены методические рекомендации **"Психоэмоциональные факторы риска в амбулаторной практике"**.

Практический документ разработан для медицинских специалистов терапевтического профиля, работающих в первичном амбулаторном звене здравоохранения, с целью расширения и совершенствования знаний, а также оказания медицинской помощи взрослому населению в рамках изучаемой темы. Методические рекомендации включают основные разделы: определение, структура и эпидемиология психоэмоциональных факторов риска, психоэмоциональные факторы риска в клинике внутренних болезней, скрининг психоэмоциональных факторов риска в рамках терапевтического приема, профилактика и коррекция психоэмоциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, немедикаментозная помощь пациентам, фармакотерапия психоэмоциональных расстройств.

Отдаленные исходы у больных артериальной гипертонией в сочетании с хроническими болезнями органов дыхания наблюдали *Смирнова М. И. и соавт.* в условиях поликлиники первичного звена здравоохранения.

Система матриксных металлопротеиназ на фоне лечения фармакологическими препаратами у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высокими рисками изучаются двумя разными группами авторов, *Михиным В. П. и соавт.* и *Подзолковым В. И. и соавт.*, что свидетельствует о, несомненно, повышенном интересе к этой теме у исследователей.

Анциферова А. А. и соавт. проанализировали физическую и ценовую доступность точек по продаже алкоголя и табака в пилотном субъекте Российской Федерации — Свердловской области. Результаты их работы могут быть использованы как аргументы для усиления мониторинга соблюдения и внесения изменений в действующее законодательство, ограничивающего доступность табачной и алкогольной продукции.

Идея представления "Протокола исследования" и получение комментария на проведенную работу была реализована в рамках раздела "Мнение приглашенного редактора". *Беграмбекова Ю. Л.* оцени-



вает публикацию протокола клинического исследования, посвященного изучению влияния физических тренировок на жесткость сосудов у пациентов ишемической болезнью сердца и делает вывод о положительном вкладе измененного метода рандомизации в понимание влияния различных типов нагрузок.

Безопасность пациентов — это дисциплина, возникшая в ответ на растущую сложность оказания медицинской помощи и связанное с ней увеличение ущерба, причиняемого пациенту. *Ким О. Т.* представлен обзор исторических предпосылок, приведших к формированию дисциплины "Безопасность пациентов", причин развития неблагоприятных событий в медицинской практике и основные инструменты борьбы с ними.

Использование системного подхода к изучению этиологии развития определенной патологии позволяет улучшить понимание патогенеза заболевания, а также разработать более эффективные диагностические и лечебные подходы, в т.ч. улучшить прогнозирование риска его развития. *Лимонова А. С. и соавт.* рассмотрели такое направление междисциплинарных исследований, как нейрокардиология, изучающая систему взаимодействий в рамках оси мозг-сердце.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Результаты проспективного наблюдения больных артериальной гипертензией с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания в рутинной практике. Часть I. Характеристика неблагоприятных событий

Смирнова М. И., Курехян А. С., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф., Кошеляевская Я. Н., Деев А. Д.

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

Наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и фактором риска основных причин смерти является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в России составляет 44%. Сочетание АГ и хронических болезней органов дыхания (БОД) может приводить к взаимовлиянию болезней, и ухудшать прогноз.

Цель. Изучить отдаленные исходы у больных АГ с БОД при наблюдении в условиях поликлиники первичного звена здравоохранения.

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование амбулаторных больных АГ ($n=156$, возраст $63,4 \pm 8,8$ лет, мужчин 27,6%), из них у 49 была бронхиальная астма, у 20 — хроническая обструктивная болезнь легких ($n=69$; группа с БОД). Комбинированная первичная конечная точка (КТ) включала: смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, реваскуляризацию артерий, стенокардию, атеросклероз периферических артерий (стеноз $>50\%$), сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий и желудочковую экстрасистолию >30 в ч. Вторичные КТ: гипертонический криз, госпитализация, вызов скорой медицинской помощи и временная нетрудоспособность по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, пневмония, хроническая дыхательная недостаточность. Третичные КТ: повышение уровня артериального давления (АД) без гипертонического криза, потребовавшее коррекции терапии АГ, ухудшение течения БОД (увеличение суммарного балла по вопроснику AСQ-5 или тесту САТ без признаков обострения), острый бронхит, другие острые заболевания и обострения хронических, потребовавшие госпитализации, новые клинически значимые хронические заболевания, не вошедшие в первичную и вторичную КТ.

Результаты. Продолжительность наблюдения составила 29 ± 8 мес. По частоте событий первичной КТ группы не различались. Частота

вторичных и третичных КТ была больше в группе с БОД за счет "респираторных" событий и эпизодов дестабилизации АД, требующих коррекции лечения АГ ($p<0,01$). У больных АГ с БОД кумулятивная выживаемость оказалась ниже, а кумулятивный риск наступления неблагоприятных событий — выше.

Заключение. Необходимы более крупные исследования в данной области, а также анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами у больных АГ, включающий характеристики АД и учет БОД, с целью совершенствования профилактических подходов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические болезни органов дыхания, исходы, конечные точки, проспективное наблюдение, коморбидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/08-2022

Рецензия получена 02/10-2022

Принята к публикации 18/10-2022



Для цитирования: Смирнова М. И., Курехян А. С., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф., Кошеляевская Я. Н., Деев А. Д. Результаты проспективного наблюдения больных артериальной гипертензией с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания в рутинной практике. Часть I. Характеристика неблагоприятных событий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3383. doi:10.15829/1728-8800-2022-3383. EDN RCAAZO

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: msmirnova@gnicpm.ru, smirnova.m.i@mail.ru

[Смирнова М. И.* — к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, ORCID: 0000-0002-6208-3038, Курехян А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, ORCID: 0000-0001-8498-7030, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Андреева Г. Ф. — к.м.н., с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-6104-0135, Кошеляевская Я. Н. — программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5187-6190, Деев А. Д. — к.ф.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7669-9714].

Prospective follow-up of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases in routine practice. Part I. Characterization of adverse events

Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Gorbunov V. M., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D.

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

The most common cardiovascular disease (CVD) and risk factor for the main causes of death is hypertension (HTN), the prevalence of which in Russia is 44%. The combination of HTN and chronic respiratory diseases (CRDs) can lead to mutual influence and worsen the prognosis.

Aim. To study long-term outcomes in HTN patients with CRDs under outpatient monitoring in primary health care.

Material and methods. This prospective observational study of hypertensive outpatients (n=156, age, 63,4±8,8 years, men, 27,6%) was carried out, of which 49 had asthma, 20 — chronic obstructive pulmonary disease (n=69; group with CRD). The composite primary endpoint included death, myocardial infarction, cerebral stroke, transient ischemic attack, arterial revascularization, angina pectoris, peripheral arterial disease (>50% stenosis), heart failure, atrial fibrillation, and ventricular premature beats >30 h. There were following secondary endpoints: hypertensive crisis, hospitalization, emergency call and temporary disability due to cardiovascular diseases, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, chronic respiratory failure. In addition, the following tertiary endpoints were analyzed: increased blood pressure (BP) without a hypertensive crisis, which required correction of HTN therapy, deterioration in CRD course (an increase in the ACQ-5 or CAT total score without exacerbation), acute bronchitis, other acute diseases and exacerbations of chronic ones, which required hospitalizations, new clinically significant chronic diseases not included in the primary and secondary endpoints.

Results. The follow-up period was 29±8 months. The groups did not differ in relation to prevalence of primary endpoints. The frequency of secondary and tertiary endpoints was higher in the CRD group due to "respiratory" events and episodes of BP destabilization requiring correction of HTN therapy (p<0,01). In HTN patients with CRDs,

cumulative survival was lower, and the cumulative risk of adverse events was higher.

Conclusion. Larger studies are needed in this area, as well as an analysis of the factors associated with adverse outcomes in hypertensive patients, including BP characteristics and accounting for CRDs, in order to improve preventive approaches.

Keywords: hypertension, blood pressure, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic respiratory diseases, outcomes, end points, prospective observation, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Smirnova M. I.* ORCID: 0000-0002-6208-3038, Kurekhyan A. S. ORCID: 0000-0001-8498-7030, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Andreeva G. F. ORCID: 0000-0001-6104-0135, Koshelyaevskaya Ya. N. ORCID: 0000-0001-5187-6190, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714.

*Corresponding author: msmirnova@gnicpm.ru, smirnova.m.i@mail.ru

Received: 10/08-2022

Revision Received: 02/10-2022

Accepted: 18/10-2022

For citation: Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Gorbunov V. M., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D. Prospective follow-up of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases in routine practice. Part I. Characterization of adverse events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3383. doi:10.15829/1728-8800-2022-3383. EDN RCAAZO

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БА — бронхиальная астма, БОД — болезни органов дыхания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, НМИЦ ТПМ — Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, РФ — Российская Федерация, СМАД — суточное мониторирование АД, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — фактор(ы) риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ACQ-5 — Asthma Control Questionnaire, CAT — COPD Assessment Test.

Введение

Наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и фактором риска (ФР) таких основных причин смерти, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в Российской Федерации (РФ) велика и по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) составляет 44% [1]. В последнее время во многих экономически развитых странах, благодаря внедрению современных методов диагностики и лечения ССЗ, а также модификации ФР было достигнуто снижение уровня заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Однако контроль такого ФР, как АГ, все еще является недостаточным: целевого уровня артериального давления (АД) на ан-

тигипертензивной терапии (АГТ) достигают только 41% мужчин и 53% женщин [1].

Отличительной особенностью больных АГ старших возрастных групп является часто встречающиеся коморбидность и мультиморбидность, что связывают с более длительным воздействием различных, зачастую нескольких, ФР [2]. Хронические болезни органов дыхания (БОД), как и ССЗ, являются одними из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний. По данным популяционного исследования Северо-Западного региона РФ, обструктивные изменения при спирометрии с бронходилатационным тестом, характерные для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выявлены у 6,8% взрослых в возрасте 35-70 лет (n=2974), а в старших возрастных группах 55-64 года и 65-70 лет — у 8,8 и 12,3%, соответственно [3]. По данным популяционных ис-

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Известно, что прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии хронических болезней органов дыхания (БОД) хуже.

Что добавляют результаты исследования?

- Описаны исходы пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и БОД (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких) при наблюдении в условиях поликлиники (2,5 года).
- БОД вносят существенный вклад в прогноз пациентов с АГ, являются дополнительным бременем морбидности, включающем частые "респираторные" события и ухудшения контроля артериального давления.
- Результаты исследования показывают, что пациенты с коморбидностью "АГ+хронические БОД" нуждаются в более тщательном контроле артериального давления и совершенствовании профилактических подходов.

Key messages**What is already known about the subject?**

- It is known that the prognosis of patients with cardiovascular diseases in the presence of chronic respiratory diseases (CRDs) is worse.

What might this study add?

- The outcomes of patients with hypertension (HTN) and CRD (asthma and chronic obstructive pulmonary disease) during 2,5-year outpatient follow-up are described.
- CRDs make a significant contribution to the prognosis of patients with HTN, are an additional burden of morbidity, including frequent "respiratory" events and deterioration in blood pressure control.
- The study results show that patients with comorbidity "HTN+chronic CRD" need more careful blood pressure control and improvement of preventive approaches.

следований бронхиальная астма (БА) распространена примерно также, у 7% населения РФ [4], хотя на диспансерном учете состоит существенно меньшее количество пациентов (Росстат, форма 12).

Известно, что у больных ХОБЛ ССЗ встречаются в 2 раза чаще, чем у пациентов без ХОБЛ, при этом риск ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий повышен в 2-5 раз [5]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ с легким течением и средней тяжести является не дыхательная недостаточность, а именно сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [6]. БА независимо от курения и других ФР ССЗ ассоциирована с ИБС у женщин [7]. При этом АГ может встречаться более чем у трети больных хроническими БОД (в старших возрастных группах — у >80% пациентов) [8, 9]. Кроме того, используемые для регулярной терапии БОД противовоспалительные и бронхолитические препараты могут влиять на сердечно-сосудистую систему; применение некоторых сердечно-сосудистых препаратов связывают с течением БОД [10]. Например, β -адреноблокаторы способствуют развитию бронхообструкции и могут вызвать обострение БА, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента за счет влияния на уровень брадикинина могут способствовать развитию или усугублению кашля, а β_2 -агонисты — влиять на ритм сердца, уровень АД и калия. Сочетание АГ с ХОБЛ или БА может приводить к взаимовлиянию болезней, создавать трудности в ведении больных и ухудшать прогноз [11]. Отмеченное нацеливает на проведение исследований в области анализа событий в длительных наблюдениях больных АГ и БОД для поиска допол-

нительных направлений профилактики неблагоприятных исходов, ее совершенствования.

Цель исследования — изучить отдаленные исходы у больных АГ с БОД при наблюдении в условиях первичного звена здравоохранения.

Материал и методы

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование больных АГ, обращающихся к кардиологу муниципальной поликлиники, часть которых имела сопутствующие БА или ХОБЛ.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 30-79 лет,
- наличие регулярной АГТ не <2 нед. подряд с уровнем клинического АД на момент включения <180/110 мм рт.ст.,
- у больных БА или ХОБЛ наличие верифицирующей диагноз медицинской документации (например, выписки из истории болезни, заключения пульмонолога),
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- симптоматическая АГ,
- состояния, препятствующие проведению качественного суточного мониторингирования АД (СМАД) — постоянная форма фибрилляции предсердий, психические заболевания и др.,
- регистрация разовых значений систолического АД ≥ 200 мм рт.ст. или диастолического АД ≥ 115 мм рт.ст. при СМАД, самоконтроле АД или клиническом измерении,
- острые заболевания и сопутствующие хронические в стадии обострения/декомпенсации,
- беременность, лактация.

Пациенты включались последовательно на амбулаторном приеме кардиолога в 2013-2015 гг в поликлиническом отделении № 5 МУЗ Люберецкая районная больница № 1 Московской области.

Таблица 1

Основные характеристики включенных пациентов

	Все пациенты, n=156	АГ без БОД, n=87	АГ с БОД, n=69	p
Количество пациентов, n	156	87	69	-
Женский пол, %	72,4	73,6	71,0	0,579
Возраст, лет (M±SD)	63,5±8,9	62,2±8,6	65,1±9,0	0,047
"Длительность" АГ, лет (M±SD)	12,4±9,8	11,4±8,4	13,8±11,2	0,123
"Длительность" БОД, лет (M±SD)	3,9±8,9	-	8,8±11,7	-
Курение, в т.ч. в прошлом, %	44,8	44,8	42,0	0,292
Индекс курения, п/л (M±SD)	10,1±17,6	9,0±16,3	11,6±19,2	0,370
Работа во вредных условиях, %	37,2	25,3	52,2	0,001
Инвалидность, %	30,1	19,5	43,5	<0,0001
Сопутствующие заболевания: одно, %	30,1	33,3	26,1	0,837
≥2, %	48,7	48,3	49,3	
Клиническое САД/ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	144,5±18,3/87,9±9,9	141,6±17,4/86,1±8,8	148,2±18,9/90,1±10,9	0,025/0,011
САД24/ДАД24, мм рт.ст. (M±SD)	123,4±11,5/73,5±7,2	120,1±10,7/72,2±6,7	127,6±11,1/75,1±7,5	<0,0001/0,013
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (M±SD)	0,75±0,18	0,80±0,06	0,68±0,24	<0,001
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,5±5,0	30,8±4,6	30,2±5,5	0,428

Примечание: п/л — пачка/лет, АГ — артериальная гипертония, БОД — болезни органов дыхания, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ОФВ₁/ФЖЕЛ — соотношение объема форсированного выдоха за первую сек к форсированной жизненной емкости легких по данным спирометрии после ингаляции сальбутамола 400 мкг, САД — систолическое АД, 24 — среднесуточный показатель, p — значимость различий между группами с и без БОД.

Все пациенты проходили обследование исходно (визит 1) и затем дважды: через 6 мес. (визит 2) и 12 мес. (визит 3). На 1 и 3 визитах осуществлялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, измерения клинического АД и СМАД, спирометрия, общий и биохимический анализы крови, на втором визите сбор анамнеза, измерения клинического АД, осмотр. Регистрировались сведения о медикаментозной терапии заболеваний пациентов.

Измерения клинического АД проводили трижды с интервалом 1-2 мин автоматическим тонометром на обеих руках с выбором для дальнейших измерений руки с более высокими показателями АД и затем однократным измерением в ортостазе через 1 мин. Результаты СМАД удовлетворяли следующим критериям качества: продолжительность мониторингирования ≥23 ч, ≥56 успешных измерений АД, отсутствие "пробелов" в записи длительностью >1 ч [12]. Измерения АД в дневное время (7:00-22:59) проводились с интервалом 15 мин, в ночное время (23:00-6:59) с интервалом 30 мин.

Вопросник ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) применялся для оценки контроля симптомов БА [13], тест САТ (COPD Assessment Test) — для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациента [14].

Сбор информации о неблагоприятных событиях осуществляли и после 12 мес. наблюдения. Он был продолжен через 2 мес. от визита 3 последнего включенного пациента и проводился путем телефонного опроса, начиная с первого включенного больного. Все неблагоприятные события категоризовали на три типа конечных точек (КТ).

Комбинированная первичная КТ включала: смерть по любой причине, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, реваскуляризацию артерий, стенокардию напряжения, новые случаи значимого атеросклероза периферических артерий (стеноз

>50%), острую сердечную недостаточность, развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности, фибрилляцию предсердий (новые случаи) и частую желудочковую экстрасистолию (>30 в ч).

Вторичные КТ: гипертонический криз; госпитализация по поводу ССЗ, обострения БА и ХОБЛ; вызов скорой медицинской помощи (СМП) по поводу ССЗ, БА или ХОБЛ; временная нетрудоспособность по поводу ССЗ, БА или ХОБЛ; пневмония; развитие или прогрессирование хронической дыхательной недостаточности.

Третичные КТ: ухудшение течения АГ (повышение уровня АД без гипертонического криза, потребовавшее коррекции АГТ) и БОД (увеличение суммарного балла по вопроснику ACQ-5 и тесту САТ без признаков обострения), острый бронхит; другие острые заболевания и обострения хронических, потребовавшие госпитализации; впервые выявленные клинически значимые хронические заболевания, не вошедшие в первичную и вторичную КТ.

Сведения о КТ подтверждали путем оценки первичной документации (свидетельство о смерти, выписка из истории болезни и др.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава России.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы "SPSS, v21" (IBM Inc., США). Использовались методы описательной статистики: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для анализа межгрупповых отличий использовался критерий Пирсона. Для оценки значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). В анализе выживаемости (регрессия Кокса) оценивалось время до наступления КТ. Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 2

Количество пациентов с событием КТ					
	Все пациенты, n=156	АГ без БОД, n=87	АГ с БОД, n=69	p	
Первичная КТ					
Смерть от ОСН	2	1	1	0,466	
Смерть от ХОБЛ	1	-	1		
Смерть от онкологического заболевания	1	1	-		
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	-	1		
Транзиторная ишемическая атака	2	1	1		
Реваскуляризация артерий	7 (10*)	4 (5*)	3 (5*)		
Развитие хронической сердечной недостаточности	2	-	2		
Пароксизм фибрилляции предсердий	10 (32*)	6 (13*)	4 (19*)		
Желудочковая экстрасистолия	4	2	2		
Стенокардия напряжения	6	3	3		
Синдром Лярише	1	-	1	0,319	
Всего пациентов	32	16 (18,0%)	16 (23,9%)		
Количество событий на 1 пациента группы**	0,4±1,5	0,3±0,9	0,5±2,1		
Вторичные КТ					
Гипертонический криз	31 (51*)	16 (20*)	15 (31*)		0,004
Госпитализация в связи ССЗ	12 (13*)	5 (5*)	7 (8*)		
Госпитализация в связи БА	1	-	1		
Госпитализация в связи ХОБЛ	2	-	2		
Вызов СМП в связи с ССЗ	9 (13*)	4 (7*)	5 (6*)		
Вызов СМП в связи с БА	1	-	1		
Развитие или усиление ХДН	16 (20*)	-	16		
Обострение БА	9 (11*)	-	9		
Обострение ХОБЛ	2	-	2		
Временная нетрудоспособность в связи ССЗ	4	1	3		
Временная нетрудоспособность в связи БА	1	-	1	<0,0001	
Внебольничная пневмония	1	-	1		
Всего пациентов	57	23 (25,8%)	34 (50,7%)		
Количество событий на 1 пациента группы**	0,8±1,4	0,4±0,8	1,3±1,8		
Третичные КТ					
Ухудшение течения АГ	40 (51*)	17 (24*)	23 (27*)		<0,0001
Ухудшение течения БА	23 (25*)	-	23		
Ухудшение течения ХОБЛ	10 (17*)	-	10		
Острый бронхит	10	1	9		
Онкологическое заболевание	3	2	1		
ЦВБ, вертебробазилярная недостаточность	2	1	1		
Гипергликемическая кома	1	1	-		
Дивертикулит толстой кишки	1	1	-		
Сахарный диабет 2 типа	1	-	1		
Трофические язвы голеней	1	-	1		
Системная склеродермия	1	1	-	<0,0001	
Обострение язвенной болезни желудка, осложнившееся кровотечением	1	1	-		
Острый калькулезный холецистит	1	1	-		
Всего пациентов	76	29 (32,6%)	47 (70,1%)		
Количество событий на 1 пациента группы**	0,7±1,0	0,4±0,7	1,2±1,0		

Примечание: * — в скобках указано суммарное количество зарегистрированных событий за весь период наблюдения, ** — учтены все события, зарегистрированные в период наблюдения пациентов; АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, БОД — болезни органов дыхания, КТ — конечная точка, ОСН — острая сердечная недостаточность, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХДН — хроническая дыхательная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, p — оценка достоверности различий между группами.

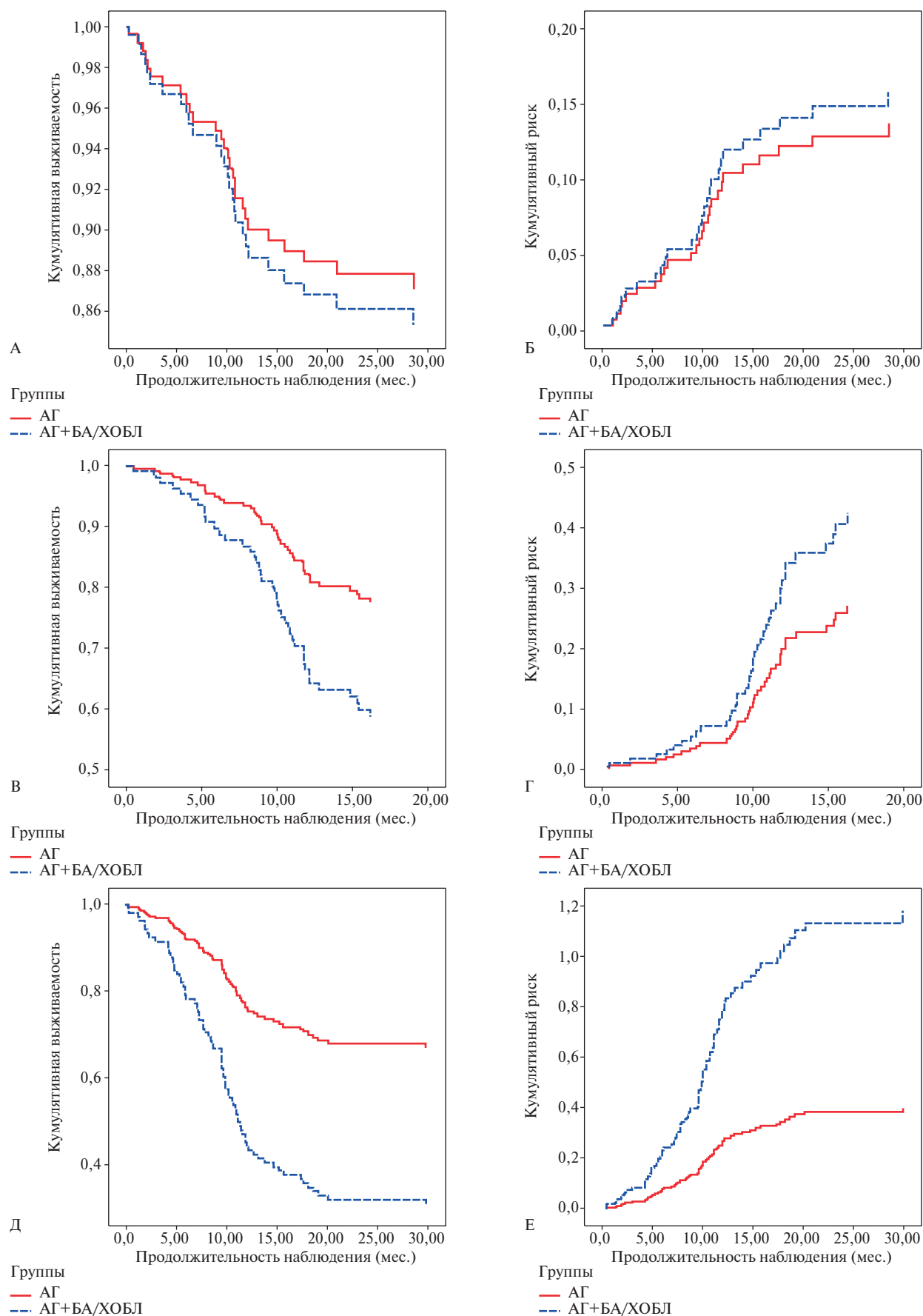


Рис. 1 Кривые кумулятивной выживаемости и кумулятивного риска наступления КТ у пациентов с АГ в зависимости от наличия хронических БОД: А, Б — комбинированная первичная КТ, В, Г — вторичная КТ, Д, Е — третичная КТ.

Результаты

Основные исходные характеристики пациентов

Включено 156 больных АГ II-III стадии, из них 72,4% женщин. Средний возраст участников составил $63,4 \pm 8,8$ лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: АГ без БОД ($n=87$) и АГ с БОД ($n=69$, из них 49 с БА, 20 с ХОБЛ). Пациенты с БОД оказались старше ($p=0,047$), достоверно чаще имели анамнез воздействия профессиональных вредных факторов ($p=0,001$) и группу инвалидности ($p=0,001$). По частоте сопутствующих заболеваний в целом не различались (ИБС, сахарный диабет и другие), однако среди пациентов с АГ и БОД было больше участников с патологией опорно-двигательного аппарата (дорсопатии, заболевания крупных суставов) — 11,6 vs 2,3%, соответственно ($p=0,019$). Показатели клинического АД в среднем были выше целевого уровня, и соответствовали АГ 1 ст. Показатели амбулаторного АД по данным СМАД, в среднем, не превышали пороговых значений (таблица 1). У 45 пациентов (28,8%) проводилась монотерапия АГ, остальные принимали комбинацию из двух и более антигипертензивных препаратов.

Согласно оценке по вопроснику ACQ-5, у 47,0% пациентов с БА ее течение было неконтролируемым, у 20,4% — частично контролируемым, у 32,6% — контролируемым. По данным теста САГ симптомы ХОБЛ незначительно влияли на качество жизни у 15% пациентов, умеренно и выраженно у 40%, очень серьезно у 5%. Регулярную терапию БОД при включении в исследование получали лишь 56,5% больных (57,1% с БА и 55% с ХОБЛ). Еще 15 (21,7%) пациентов использовали только ингаляционные бронхолитики короткого действия для купирования респираторных симптомов и столько же пациентов (21,7%) не применяли какие-либо препараты для лечения БОД.

Данные проспективного наблюдения

Средняя продолжительность наблюдения составила $29,3 \pm 8,0$ мес. (от 6 до 39 мес.). Все визиты исследования прошли 143 пациента: 7 отказались от участия на разных этапах наблюдения, 4 умерли, 2 поменяли место жительства. Причиной смерти двух пациентов была острая сердечная недостаточность (один из них с АГ и БОД), одного пациента — прогрессирование дыхательной недостаточности, осложнения ХОБЛ; причина смерти четвертого пациента — рак предстательной железы (из группы без БОД).

Всего исходы, вошедшие в первичную КТ, зарегистрированы у 32 пациентов: смерть (4), острое нарушение мозгового кровообращения (1), транзиторная ишемическая атака (2), реваскуляризация артерий (7), развитие хронической сердечной недостаточности (2), фибрилляция предсердий (10) и частая желудочковая экстрасистолия (4), стено-

кардия напряжения (6), стенозирующий атеросклероз нижних конечностей (синдром Лярише, без реваскуляризации — 1). У 5 пациентов было 2 типа событий, вошедших в данную КТ.

Вторичные КТ отмечены у 57 пациентов: госпитализация в связи с ССЗ/БА/ХОБЛ (13/1/2), вызов бригады СМП из-за ССЗ/БА (13/1), гипертонический криз (51), развитие/усиление хронической дыхательной недостаточности (20), открытие листа временной нетрудоспособности в связи с ССЗ/БА (4/1), обострение БА/ХОБЛ без госпитализации (11/2), пневмония (1).

Третичные КТ наблюдались у 76 пациентов: ухудшение течения АГ/БА/ХОБЛ (40/23/10), острый бронхит (10), вертебробазиллярная недостаточность (2), сахарный диабет (1), трофические язвы голеней (1), гипергликемическая кома (1), дивертикулит толстого кишечника (1), обострение язвенной болезни желудка с кровотечением (1), системная склеродермия (1), онкологическое заболевание (3), острый калькулезный холецистит (1).

Изучаемые группы пациентов различались по частоте событий, включенных во вторичные и третичные КТ, среднему количеству событий данных КТ на 1 пациента (таблица 2).

Эти результаты представлены в виде кривых кумулятивной выживаемости и кумулятивного риска наступления событий КТ (рисунок 1). Кривые, составляющие комбинацию событий, включенных в первичную КТ, расходились между группами после 10 мес. наблюдения (рисунок 1 А, Б), остальные — почти с самого начала наблюдения (рисунок 1 В-Е).

Обсуждение

Сочетание ССЗ и БОД многие годы привлекает внимание клиницистов. Это связано с довольно широкой распространенностью данной коморбидности в старших возрастных группах и проблемами терапии, а также с тем, что риск развития ССО и летального исхода у пациентов с БОД выше, чем у пациентов без БОД, особенно при ХОБЛ [5, 11, 15]. Последний факт объясняют не только большей распространенностью у пациентов с БОД таких ФР, как курение и системное воспаление, но и изменением функции внешнего дыхания [8]. В одном из крупных исследований было показано, что падение объема форсированного выдоха за первую секунду у больных ХОБЛ на 10% ассоциировано с ростом летальности от сердечно-сосудистых причин на 28%, а частоты нефатальных сердечно-сосудистых событий — на 20% [16].

Крупные исследования, например, проведенные Чазовой И.Е. и др. [15], демонстрируют, что у больных АГ с ХОБЛ в 1,5 раза чаще диагностируют ИБС (48,5 vs 31,1% пациентов без ХОБЛ), в 2 раза — хроническую сердечную недостаточность

(26,4 vs 12,6%) и в 2,5 раза — периферический атеросклероз (13,8 vs 5,6%). У этой группы больных достоверно чаще встречаются инфаркт миокарда с образованием зубца Q (21,6 vs 13%) и инсульт/транзиторная ишемическая атака (6,9 vs 5%) ($p < 0,001$). БА в исследовании NHANES IV (National Health And Nutrition Examination Survey IV) была ассоциирована с более чем 2-кратным риском ССЗ у женщин (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС; отношение шансов 2,4; 95% доверительный интервал: 1,2-4,7) [11]. В настоящем исследовании частота событий, входивших в первичную КТ, включавшую ССО, смерть и другие, между группами пациентов с АГ и БОД и АГ без БОД не различалась (таблица 2) несмотря на то, что пациенты с БОД были старше, характеризовались более высокими значениями АД (таблица 1). Возможно, это объясняется отсутствием различий между группами в частоте курения, по индексу массы тела. Однако кумулятивная выживаемость в группе с БОД была ниже (рисунок 1 А), а кумулятивный риск наступления событий — выше. Можно полагать, что включение большего количества пациентов в исследование и более длительное наблюдение могли бы продемонстрировать вклад БОД в этот тип исходов у больных АГ, как и в работах других авторов [11, 17].

Значительные различия в частоте вторичных КТ между изучавшимися группами обусловлены "респираторными" событиями у пациентов с АГ и БОД — госпитализациями и вызовами бригады СМП в связи с БА и ХОБЛ, их обострениями, хронической дыхательной недостаточностью. Частота гипертонических кризов и госпитализаций по поводу ССЗ в обеих группах оказалась сопоставима (таблица 2). Сравнить эти результаты с данными других исследований нам не удалось.

Частота третичных КТ в группе с БОД также была выше, главным образом, за счет "респираторных" событий — ухудшения течения БА и ХОБЛ, острого бронхита. В то же время пациенты с АГ и БОД характеризовались большей частотой эпизодов дестабилизации уровня АД — повышений АД, требующих коррекции АГТ: 33,3 vs 19,5%, соответственно (таблица 2). Это может быть связано как с течением самих БОД (известно, что ухудше-

ние контроля симптомов БА и течения ХОБЛ может быть ассоциировано с повышением АД [8, 11]), так и возможным ухудшением течения заболеваний опорно-двигательного аппарата, частота которых оказалась значительно выше в группе с АГ и БОД. Известно, что при заболеваниях опорно-двигательного аппарата чаще используют нестероидные противовоспалительные препараты, а с их приемом ассоциировано ухудшение контроля АД (например, у принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), ухудшение прогноза больных ССЗ, контроля БА, обострение ХОБЛ [18-21]. Эти события отмечались и в настоящем исследовании, однако их связь с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов не оценивали. О большем бремени болезней у пациентов с АГ и БОД дополнительно свидетельствует в 3 раза большее среднее количество событий вторичных и третичных КТ на одного больного за период наблюдения (таблица 2).

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являются относительно небольшие количество включенных пациентов и длительность наблюдения, а также объединение пациентов с БА и ХОБЛ в одну группу.

Заключение

В представленном исследовании по частоте событий первичной КТ больные АГ в зависимости от наличия хронических БОД не различались, что может быть связано с характеристиками включенных пациентов. Дополнительный анализ показал, что хронические БОД вносят существенный вклад в прогноз пациентов с АГ, являются дополнительным бременем морбидности, поскольку кумулятивная выживаемость в группе с БОД ниже, а кумулятивный риск наступления неблагоприятных событий выше для каждого типа КТ. Целесообразны дальнейшие исследования в области изучения коморбидности АГ и БОД, в т.ч. для оценки факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, с целью разработки специальных комплексных программ профилактики [22].

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

Литература/References

- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in regions of russian federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Loukianov MM, Andreenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М. М., Андреев Е. Ю., Марцевич С. Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.

3. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, et al. The Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. doi:10.1159/000442887.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):963-74. doi:10.2147/COPD.S67283.
5. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
6. Fremault A, Janssens W, Beaucage F, et al. Modification of COPD presentation during the last 25 years. *COPD*. 2010;7(5):345-51. doi:10.3109/15412555.2010.510546.
7. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):743-8. doi:10.1093/ije/dyh081.
8. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9. doi:10.1183/09031936.00012408.
9. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, et al. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(5):426-31. doi:10.1513/AnnalsATS.201302-032OC.
10. Edgell H, Moore LE, Chung C, et al. Short-term cardiovascular and autonomic effects of inhaled salbutamol. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;231:14-20. doi:10.1016/j.resp.2016.05.014.
11. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med*. 2012;106(7):948-53. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.017.
12. Rogoza AN, Nikolsky VP, Oshchepkova EV, et al. Daily monitoring of blood pressure in hypertension (methodological issues). М. 1996. р. 38. (In Russ.) Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М. 1996. с. 38.
13. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
14. Belevsky AS. A new test to assess the course of COPD: the CAT test. *Practical pulmonology*. 2010;(1):37-9. (In Russ.) Белевский А.С. Новый тест для оценки течения ХОБЛ: CAT тест. Практическая пульмонология. 2010;(1):37-9.
15. Chazova IE, Lazareva NV, Oshchepkova EV. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(3):4-10. (In Russ.) Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):4-10. doi:10.26442/00403660.2019.03.000110.
16. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333-9. doi:10.1164/rccm.2110093.
17. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62. doi:10.1136/thx.2009.128082.
18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal antiinflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoSMed*. 2011;8:e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
19. Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *RMJ*. 2003;11(19):1056-9. (In Russ.) Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *ПМЖ*. 2003;11(19):1056-9.
20. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010;32:667-77. doi:10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
21. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(3):393-447. (In Russ.) Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):393-447. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
22. 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. EDN DNBVAT.

Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами

Михин В.П.¹, Осипова О.А.², Воротынцева В.В.³, Перуцкий Д.Н.², Головина Н.И.²

¹ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ³ОБУЗ "Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи". Курск, Россия

Цель. Провести сравнительную оценку влияния аторвастатина и розувастатина в составе комплексной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) с высоким сердечно-сосудистым риском на уровень матриксных металлопротеиназ -1, -9 (ММП-1, ММП-9) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ -1, -4 (ТИМП-1, ТИМП-4).

Материал и методы. В исследование включены 140 больных АГ, которые на фоне антигипертензивной терапии получали аторвастатин 20 мг/сут. в течение года; в последующем этот препарат был заменен на розувастатин, который у трех групп участников исследования применялся в дозах 10 мг/сут. (n=96), 20 мг/сут. (n=24), 40 мг/сут. (n=26). Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования. В сыворотке крови пациентов определяли уровни ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-4.

Результаты. Больные, применявшие розувастатин в дозе 40 мг/сут., имели более выраженное снижение ММП-1, чем при лечении розувастатином в дозе 10 и 20 мг/сут. ($p < 0,05$), при этом различий в динамике ММП-1 при лечении малыми и средними дозами не выявлено. Розувастатин оказывал менее выраженное влияние на ММП-9, чем на ММП-1, при этом повышение дозы розувастатина не влияло на интенсивность снижения ММП-9 ($p > 0,05$). Содержание ТИМП-1 и ТИМП-4 при приеме розувастатина возрастало, более выраженный дозозависимый прирост ТИМП-1 отмечен при приеме розувастатина 20 мг/сут. и 40 мг/сут., наибольший прирост ТИМП-4 — при использовании розувастатина в дозе 40 мг/сут. Аторвастатин

не оказывал значимого влияния на показатели ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-4.

Заключение. Длительное применение розувастатина (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском влияет на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки, уменьшая уровень ММП-1, ММП-9 и увеличивая содержание ТИМП-1, ТИМП-4 в крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, статины, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/09-2022

Рецензия получена 24/09-2022

Принята к публикации 24/10-2022



Для цитирования: Михин В.П., Осипова О.А., Воротынцева В.В., Перуцкий Д.Н., Головина Н.И. Содержание матриксных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3422. doi:10.15829/1728-8800-2022-3422. EDN RBFZXH

Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy

Mikhin V.P.¹, Osipova O.A.², Vorotyntseva V.V.³, Perutsky D.N.², Golovina N.I.²

¹Kursk State Medical University. Kursk; ²Belgorod State National Research University. Belgorod; ³Kursk City Clinical Emergency Hospital. Kursk, Russia

Aim. To compare the effect of atorvastatin and rosuvastatin as part of complex therapy in patients with hypertension (HTN) with a high cardiovascular risk on the level of matrix metalloproteinases -1, -9 (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -4 (TIMP-1, TIMP-4).

Material and methods. The study included 140 hypertensive patients who received atorvastatin (Lipimar) 20 mg/day in addition to antihypertensive therapy for a year, which was later replaced by rosuvastatin

(Rosucard) in the following doses: 10 mg/day (n=96), 20 mg/day (n=24), 40 mg/day (n=26). Patients underwent standard clinical and paraclinical investigations. In the blood serum of patients, the levels of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1, TIMP-4 were determined.

Results. Patients who used rosuvastatin at a dose of 40 mg/day had a more pronounced decrease in MMP-1 than those treated with rosuvastatin at a dose of 10 and 20 mg/day ($p < 0,05$), while there were no differences in MMP-1 when using low and medium doses. Rosuvastatin

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

[Михин В.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5398-9727, Осипова О.А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Воротынцева В.В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-5715-4452, Перуцкий Д.Н. — доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-4406-0692, Головина Н.И. — аспирант кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-8203-3038].

had a less pronounced effect on MMP-9 than on MMP-1, while increasing the dose of rosuvastatin did not affect the intensity of MMP-9 reduction ($p>0,05$). The content of TIMP-1 and TIMP-4 increased when taking rosuvastatin, while a more pronounced dose-dependent increase in TIMP-1 was observed with rosuvastatin 20 mg/day and 40 mg/day. In addition, the largest increase in TIMP-4 was observed when using rosuvastatin at a dose of 40 mg/day. Atorvastatin had no significant effect on MMP-1 and MMP-9, as well as TIMP-1 and TIMP-4.

Conclusion. Long-term rosuvastatin therapy (10 mg/day, 20 mg/day, 40 mg/day) as part of the complex therapy of cardiovascular patients affects the metabolism of vascular wall elastin and collagen, reducing the level of MMP-1, MMP-9 and increasing the content of TIMP-1, TIMP-4 in the blood.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk, statins, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases.

Relationships and Activities: none.

Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, Osipova O. A. * ORCID: 0000-0002-7321-6529, Vorotyntseva V. V. ORCID: 0000-0002-5715-4452, Perutsky D. N. ORCID: 0000-0002-4406-0692, Golovina N. I. ORCID: 0000-0002-8203-3038.

*Corresponding author:
osipova@bsu.edu.ru

Received: 20/09-2022

Revision Received: 24/09-2022

Accepted: 24/10-2022

For citation: Mikhin V. P., Osipova O. A., Vorotyntseva V. V., Perutsky D. N., Golovina N. I. Content of matrix metalloproteinases in the blood of hypertensive patients with a high cardiovascular risk receiving statin therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3422. doi:10.15829/1728-8800-2022-3422. EDN RBFZXH

АГ — артериальная гипертензия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММП — матриксные металлопротеиназы, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИМП — тканевые ингибиторы ММП, ХС — холестерин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что высокие дозы статинов оказывают благоприятное влияние на показатели ремоделирования матрикса при сердечно-сосудистых заболеваниях высокого риска.

Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала эффективность влияния длительного применения розувастатина в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки.

Key messages

What is already known about the subject?

- The results of experimental and clinical studies indicate that high doses of statins have a beneficial effect on the parameters of matrix remodeling in high-risk cardiovascular diseases.

What might this study add?

- The work showed the effectiveness of the long-term use of rosuvastatin as part of combination therapy in patients with hypertension and high cardiovascular risk on the metabolism of vascular wall elastin and collagen.

Введение

Высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) (>40%) [1] является ведущим фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) среди взрослого населения Российской Федерации [2]. Одним из ключевых органов-мишеней АГ, наряду с миокардом, является стенка артерий [3]. Именно поражение сосудистой стенки на фоне АГ служит одним из провоцирующих факторов развития атеросклеротического поражения артерий. Наряду с дисфункцией сосудистого эндотелия, важнейшую роль в развитии гипертонической ангиопатии с последующим присоединением атеросклеротического поражения [4] играет нарушение эластичности сосудистой стенки [5].

Высокая концентрация ангиотензина II, ассоциированная с АГ, инициирует ремоделирование

матрикса, повышает содержание коллагена и активирует свободнорадикальные процессы в сосудистой стенке [6-9]. Ангиотензин II стимулирует экспрессию воспалительных цитокинов и факторов роста в матриксе, что способствует развитию общевоспалительной реакции, ремоделированию сосудистой стенки и увеличению ее жесткости [10, 11], которые ассоциируются с высоким ССР [5].

При сочетании АГ и гиперхолестеринемии, либо недостижении целевого уровня холестерина (ХС), соответствующего степени сосудистого риска, прогрессирование поражения сосудистой стенки с развитием атеросклеротического процесса значительно ускоряется [12, 13]. В этой связи представляется патогенетически оправданным, с точки зрения профилактики поражения сосудистой стенки, применение ингибиторов ангиотензинпревраща-

шающего фермента либо сартанов, ангиопротективный механизм которых очевиден, а эффект уже доказан. Вторым важным компонентом профилактики развития атеросклероза служат гиполипидемические средства, в частности статины [12-14], однако ангиопротективный эффект препаратов этой группы связывают, как правило, исключительно с их гиполипидемическими свойствами и способностью уменьшать накопление ХС в сосудистой стенке и снижать воспалительную активность [15]. При этом подробно описана способность статинов, в частности розувастатина, уменьшать жесткость сосудистой стенки [16]. Однако механизмы реализации способности статинов увеличивать эластичность сосудистой стенки остаются малоизученными. Имеются отдельные работы, описывающие снижение уровня коллагена и повышение содержания эластина при длительной терапии питавастатином [17, 18]. При этом механизмы воздействия статинов на процессы коллагенообразования у пациентов с АГ и высоким ССР остаются неясными [19]. Жестко-эластические свойства сосудистой стенки определяются соотношением эластина и коллагена (в норме 1:1), синтез и деградация которых регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИМП). ММП-1, -2, -9, -13 (коллагеназы) регулируют деградацию коллагена (преимущественно I и III типов, содержащихся в сосудистой стенке, в меньшей степени — II, VII, VII, X, XI типов), ММП-9 (желатиназа) регулирует деградацию эластина, ТИМП (1-4) замедляет расщепление коллагена за счет ингибирования металлопротеиназ: ТИМП-1 ингибирует ММП-1, -7, -9, -13; ТИМП-4 ингибирует ММП-2, -14. Нарушение соотношения содержания эластина и коллагена лежит в основе увеличения жесткости сосудистой стенки. При прогрессировании атеросклероза снижается концентрация ТИМП-1, развивается дисбаланс в степени деградации коллагена и эластина в соединительно-тканном матриксе, что приводит к снижению прочности фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки, ее разрыву и развитию тромботических осложнений, в частности, острого коронарного синдрома [20].

Аналогичные процессы, обуславливающие ремоделирование миокарда у больных АГ с высоким ССР, также регулируются ММП, но другими их подтипами [21].

Отмечено, что плазменные уровни ТИМП-1 у мужчин выше, чем у женщин. Нормальный уровень ТИМП-1 увеличивается с возрастом. Концентрация ТИМП-1 напрямую коррелирует с индексом массы тела, индексом атерогенности. Стабильность фиброзной капсулы атеромы определяется состоянием коллагеновых структур, стабильность которых регулируется ММП и ТИМП. В этой связи представляется целесообразным оценить влия-

ние статинов на механизмы регуляции метаболизма коллагена сосудистой стенки [22].

Цель исследования — провести сравнительную оценку влияния аторвастатина (20 мг/сут.) и розувастатина (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных АГ с высоким ССР на уровень ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-4.

Материал и методы

В исследование включены 140 больных АГ II стадии, 2-3 степени с высоким ССР (оценивался по таблице SCORE-1 — Systematic Coronary Risk Evaluation) в возрасте 45-59 лет, средний возраст $55,4 \pm 4,3$ (мужчин — 118, женщин — 22), продолжительность АГ 5-12 лет. Критерии включения: высокий ССР, наличие АГ II стадии, 2-3 ст., гиперхолестеринемия, для коррекции которой показаны статины, отсутствие в анамнезе применения гиполипидемических средств, наличие гипотензивной терапии, возраст 45-59 лет. Включение в исследование проходило в рамках оценки эффективности гиполипидемической терапии при высоком ССР в реальной амбулаторно-клинической практике. Критерии не включения в исследование: наличие нарушения углеводного обмена, курение, индекс массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$.

Индекс массы тела у включенных в исследование больных составлял $25-35 \text{ кг/м}^2$ (избыточная масса тела или ожирение I ст.). Основные факторы ССР — АГ и гиперхолестеринемия (уровень общего ХС — 6-8 ммоль/л). При включении в исследование больным в условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения был назначен аторвастатин 20 мг/сут., который они получали в течение 1 года, но не достигли целевого уровня ХС и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), в связи с чем аторвастатин был заменен на розувастатин 10 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня ХС и ХС ЛНП в течение 4 нед., доза препарата увеличивалась до 20 мг/сут., а при недостижении целевого уровня ХС и ХС ЛНП в течение последующих 4 нед., доза увеличивалась до 40 мг/сут., далее в случае недостижения целевых уровней к лечению дополнялся эзатимиб 10 мг/сут. (в соответствии с Российскими рекомендациями, VI пересмотр) [23]. После назначения эзатимиба больные из исследования исключались. Продолжительность лечения розувастатином составляла 18 мес., при этом дозу 10 мг/сут. получали 90 пациентов, 20 мг/сут. — 24, 40 мг/сут. — 26 больных. Количество больных, включенных в исследование, в ходе его выполнения не изменилось.

В качестве антигипертензивной терапии больные получали эналаприл 20-40 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг/сут., при недостижении целевого артериального давления лечение дополняли метопрололом 100-150 мг/сут., дозовые режимы определялись эффективностью терапии. Для повышения приверженности к лечению при включении в исследование и каждые 6 мес. в процессе наблюдения с больными проводились индивидуальные беседы о значимости непрерывной гиполипидемической и антигипертензивной терапии, необходимости достижения целевых показателей липидного профиля и артериального давления.

Наряду с определением в крови концентрации ХС, ХС ЛНП и других параметров липидного спектра, а так-

Таблица 1

Содержание ММП-1, ММП-9 в сыворотке крови больных высокого ССР

Показатель	Группы больных	Сроки исследования				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ММП-1 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. $p_1=90$	31,8 [28,7; 37,3]	26,4 [24,2; 27,9] $p_1=0,032$	18,7 [16,3; 20,9] $p_2=0,031$	16,7 [11,8; 18,2] $p_2=0,027$	16,6 [11,2; 18,0] $p_2=0,036$
	Розувастатин 20 мг/сут. $p_2=24$	32,2 [29,1; 35,4]	28,9 [25,3; 30,2] $p_1=0,049$	16,2 [14,3; 20,2] $p_2=0,019$	15,8 [10,4; 17,3] $p_2=0,018$	15,4 [9,4; 16,6] $p_2=0,020$
	Розувастатин 40 мг/сут. $p_3=26$	36,7 [34,1; 40,9]	34,7 [29,1; 36,4] $p_1=0,067$	17,1 [13,9; 19,7] $p_2=0,022$	16,8 [11,2; 19,0] $p_2=0,021$	15,1 [10,1; 17,8] $p_2=0,018$
ММП-9 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. $p_1=90$	213,8 [189,4; 224,3]	204,8 [172,6; 219,4] $p_1=0,068$	168,8 [159,2; 190,1] $p_2=0,018$	160,4 [149,2; 180,1] $p_2=0,024$	164,8 [154,7; 171,1] $p_2=0,023$
	Розувастатин 20 мг/сут. $p_2=24$	228,3 [201,3; 237,6]	221,4 [198,1; 232,0] $p_1=0,071$	176,4 [163,8; 201,1] $p_2=0,031$	170,4 [157,2; 198,3] $p_2=0,032$	162,3 [149,1; 189,6] $p_2=0,027$
	Розувастатин 40 мг/сут. $p_3=26$	264,7 [241,6; 272,1]	254,6 [232,1; 261,4] $p_1=0,080$	201,3 [180,4; 231,2] $p_2=0,028$	193,2 [175,2; 224,1] $p_2=0,034$	190,4 [162,3; 209,1] $p_2=0,031$

Примечание: p_1 — достоверность различий между исходными значениями и полученными на фоне 12 мес. терапии аторвастатином, p_2 — достоверность различий результатов после 12 мес. лечения аторвастатином и указанными сроками терапии розувастатином.

Таблица 2

Содержание ТИМП-1, ТИМП-4 в сыворотке крови больных высокого ССР

Показатель	Группы больных	Сроки исследования				
		Исходно	1 год лечения аторвастатином	6 мес. лечения розувастатином	12 мес. лечения розувастатином	18 мес. лечения розувастатином
ТИМП-1 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. ($p_1=90$)	264,0 [224,3; 272,4]	271,8 [249,2; 281,3] $p_1=0,089$	319,8 [284,2; 341,2] $p_2=0,034$	330,1 [297,1; 348,7] $p_2=0,028$	340,2 [306,4; 357,1] $p_2=0,014$
	Розувастатин 20 мг/сут. ($p_2=24$)	257,3 [226,0; 268,1]	265,8 [234,1; 272,4] $p_1=0,091$	314,2 [270,2; 330,4] $p_2=0,031$	324,7 [285,4; 331,1] $p_2=0,019$	320,1 [291,6; 348,1] $p_2=0,010$
	Розувастатин 40 мг/сут. ($p_3=26$)	213,7 [190,4; 229,7]	224,8 [192,1; 131,1] $p_1=0,054$	306,8 [268,4; 318,4] $p_2=0,021$	318,8 [265,3; 338,4] $p_2=0,014$	324,6 [284,1; 341,8] $p_2=0,008$
ТИМП-4 (нг/мл)	Розувастатин 10 мг/сут. ($p_1=90$)	96,8 [80,3; 110,7]	101,8 [94,3; 119,0] $p_1=0,084$	121,3 [116,9; 132,7] $p_2=0,029$	115,2 [109,4; 127,8] $p_2=0,019$	113,9 [104,2; 131,2] $p_2=0,038$
	Розувастатин 20 мг/сут. ($p_2=24$)	94,8 [82,3; 109,8]	92,4 [80,7; 111,2] $p_1=0,112$	109,3 [84,7; 116,5] $p_2=0,036$	118,2 [108,2; 129,2] $p_2=0,012$	120,3 [118,2; 132,1] $p_2=0,023$
	Розувастатин 40 мг/сут. ($p_3=26$)	87,2 [74,2; 101,3]	94,3 [74,2; 106,8] $p_1=0,053$	114,8 [90,3; 122,7] $p_2=0,027$	117,8 [94,3; 131,2] $p_2=0,010$	115,8 [92,1; 129,4] $p_2=0,021$

Примечание: p_1 — достоверность различий между исходными значениями и полученными на фоне 12 мес. терапии аторвастатином, p_2 — достоверность различий результатов после 12 мес. лечения аторвастатином и указанными сроками терапии розувастатином.

же аспартаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (не превышали 3-кратного значения верхней границы нормы), креатинфосфокиназы (не превышала верхней границы нормы), в крови оценивали концентрацию ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 до начала лечения статинами, через 1 год от начала приема аторвастатина и через 6, 12 и 18 мес. от начала лечения розувастатином.

Содержание всех исследуемых параметров — ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 — определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (BCM Diagnostics), на многоканальном анализаторе Multiscan FC. Оценивали оптическую плотность образца при длине волны 450 нм и 510 нм в соответствии с инструкцией производителя.

С целью получения референтных значений исследуемых параметров в исследование была включена контрольная группа здоровых доноров-добровольцев — мужчин (15 человек в возрасте 25-40 лет), у которых

однократно оценивалось содержание ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4 в сыворотке крови.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием Statistica 6,0. Характер распределения выборки оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы — Ме и интерквартильного интервала Q25; Q75. При статистической обработке использовались методы непараметрической статистики. Достоверность различий между количественными признаками в сравниваемых выборках оценивались по критерию Манна-Уитни, использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (Friedman ANOVA — сравнение непараметрических параметров ≥ 3 групп — апостериорный анализ), критерий Вилкоксона (для парного сравнения групп) с учетом поправки Бонферрони. Уровнем критической значимости (p) считали значения $<0,05$.

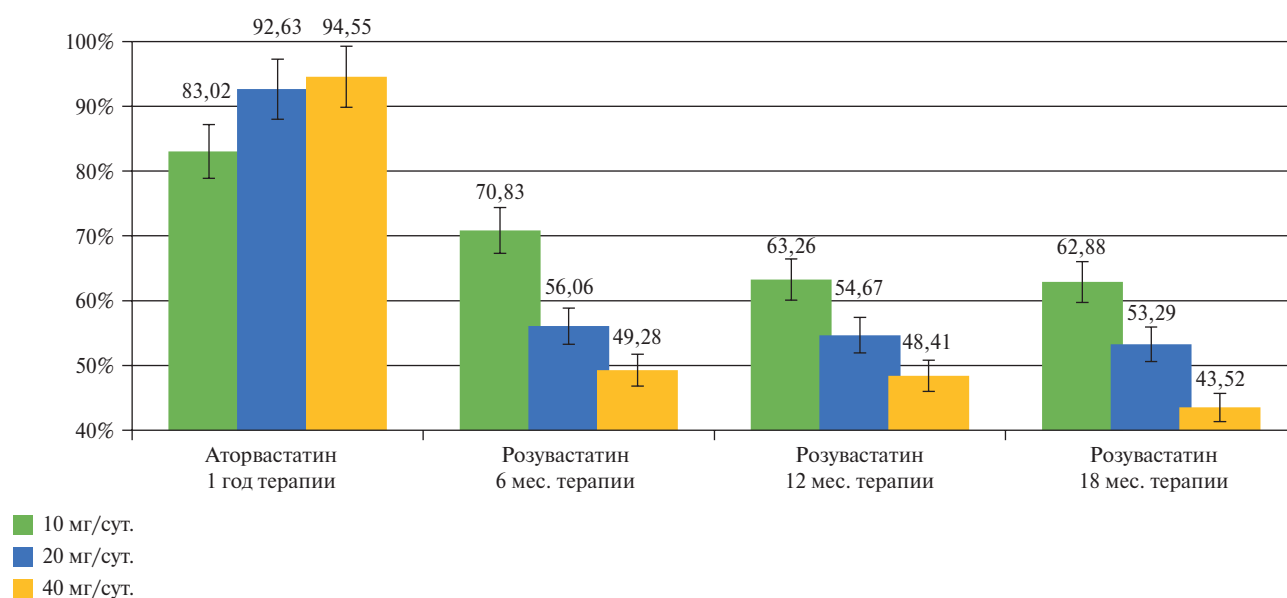


Рис. 1 Содержание ММП-1 в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

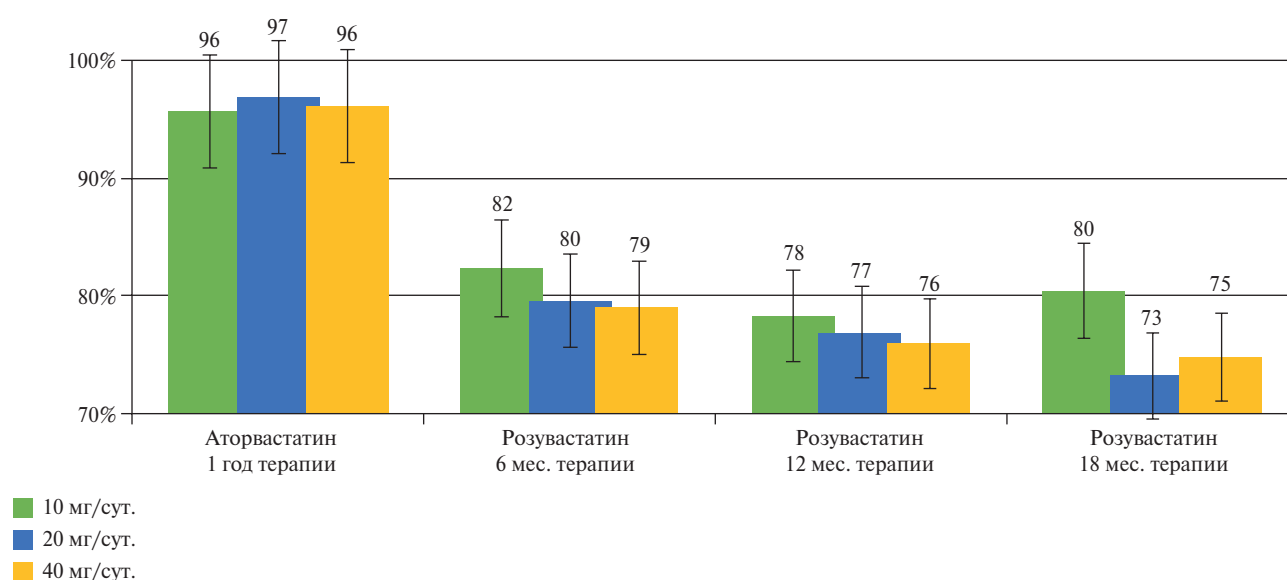


Рис. 2 Содержание ММП-9 в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации; одобрено региональным Этическим комитетом при ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России (протокол № 40 от 07.12.2017); все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты

Оценка исходного содержания в крови металлопротеиназ (таблица 1) показала, что концентрация ММП-1 во всех исследуемых группах была выше референтных значений у здоровых лиц (в соответствии с инструкцией производителя) и концентрации, определенной в крови здоровых доно-

ров контрольной группы — 12,8 [10,1; 16,2] нг/мл ($p < 0,05$). Содержание ММП-9 во всех исследуемых группах также было выше референтных значений (в соответствии с инструкцией производителя) и здоровых доноров контрольной группы — 134,7 [121,4; 143,2] нг/мл ($p < 0,05$).

У включенных в исследование больных исходный уровень как ТИМП-1, так и ТИМП-4 был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы — 413,2 [401,1; 434,6] нг/мл ($p < 0,05$); 175,8 [162,4; 183,6] нг/мл ($p < 0,05$), соответственно (таблица 2).

При этом достоверных различий по содержанию в крови ММП-1, ММП-9 между группами не выявлено, за исключением группы, в которой для

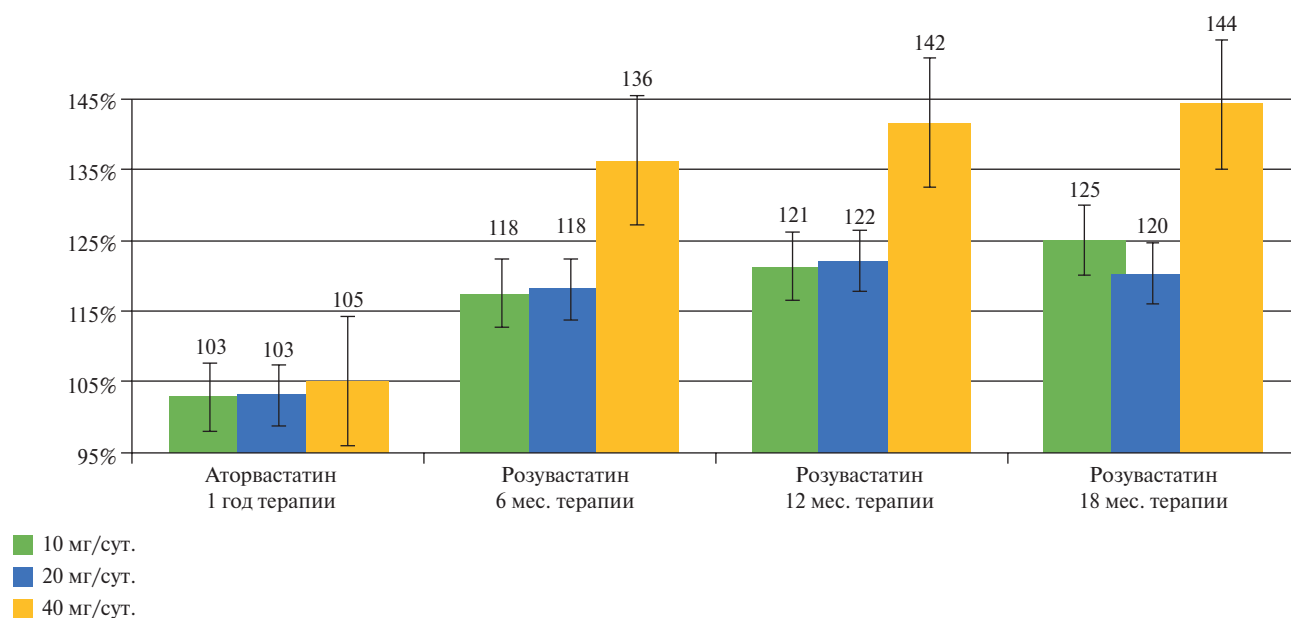


Рис. 3 Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

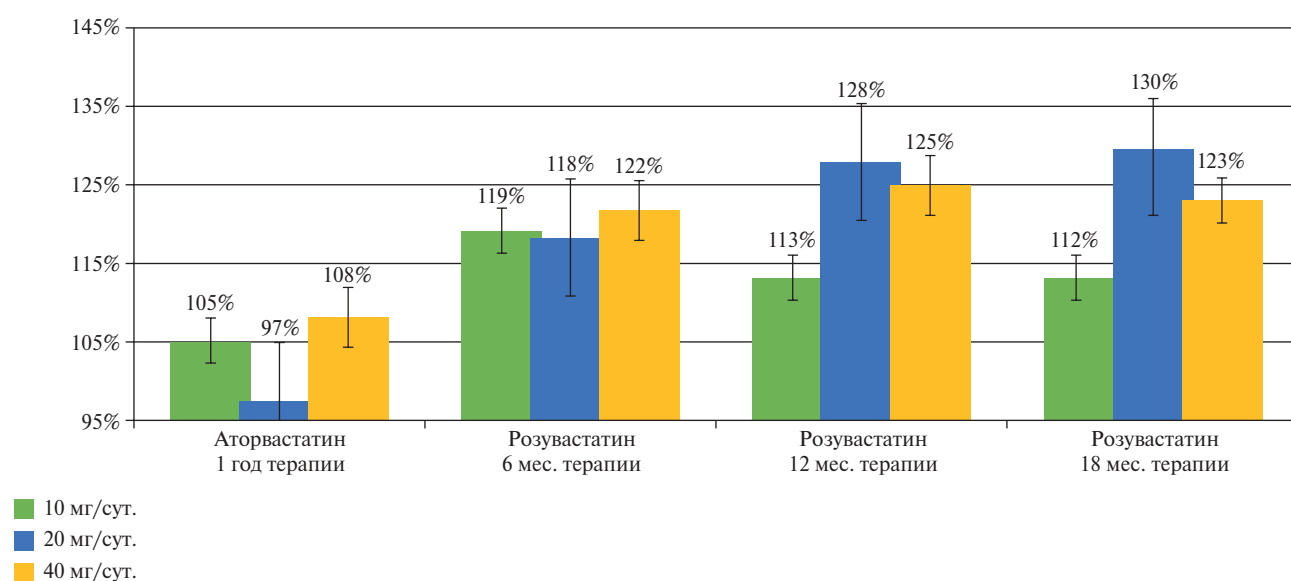


Рис. 4 Содержание ТИМП-4 в сыворотке крови больных АГ высокого и очень высокого ССР на фоне терапии аторвастатином и розувастатином в различных дозовых режимах. Исходный уровень параметра принят за 100%.

достижения целевого уровня ХС ЛНП потребовалось применять розувастатин в дозе 40 мг/сут., величина ММП-9 в этой группе была выше, чем в остальных группах ($p < 0,05$). В этой же группе отмечено и более низкое содержание ТИМП-1 ($p < 0,05$).

Анализ изменений содержания ММП-1 в результате терапии аторвастатином (таблица 1, рисунок 1) показал, что наибольшее снижение концентрации ММП-1 (на 15,1%) наблюдалось только у больных первой группы, получавших впослед-

ствии розувастатин в дозе 10 мг/сут., в других группах изменение содержания ММП-1 незначительное: у больных второй группы, получавших впоследствии розувастатин в дозе 20 мг/сут. — на 7,4%; у больных третьей группы, получавших впоследствии розувастатин в дозе 40 мг/сут. достоверных изменений не зафиксировано.

Замена аторвастатина на розувастатин в течение 6 мес. сопровождалась (здесь и далее: в сравнении с исходным уровнем исследуемого параметра) снижением концентрации ММП-1 при приеме розува-

тина в дозе 10 мг/сут. на 41,2%, в дозе 20 мг/сут. — на 49,7%, в дозе 40 мг/сут. — на 53,4% ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина). Терапия розувастатином в дозе 10 мг/сут. в течение 12 мес. сопровождалась дальнейшим снижением концентрации ММП-1 на 47,5%, к 18 мес. — сохранялась на достигнутом уровне. Применение розувастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 12 и 18 мес. не приводило к дальнейшему снижению ММП-1, ее концентрация сохранялась на достигнутом уровне ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина). В группе пациентов, получавших терапию розувастатином 40 мг/сут. в течение 12 и 18 мес., содержание ММП-1 фактически сохранялось на достигнутом уровне и составляло 54,3 и 58,8% от исходного уровня, соответственно ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание, что в первые 6 мес. терапии отмечались дозозависимые различия в степени динамики ММП-1: прием розувастатина 10 мг/сут. приводил к меньшему приросту содержания ММП-1, чем 20 или 40 мг/сут. ($p < 0,05$), хотя различий в эффективности между последними дозами не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ динамики содержания ММП-9 показал (таблица 1, рисунок 2), что на фоне терапии аторвастатином в любом из дозовых режимов отсутствуют изменения со стороны указанного параметра. При приеме розувастатина в различных дозовых режимах (10 мг/сут., 20 мг/сут., 40 мг/сут.) отмечалось снижение концентрации ММП-9 к 6 мес. — на 21,1; 22,7 и 23,9%, соответственно; к 12 мес. — на 25,0; 25,4 и 28,0%; к 18 мес. — на 22,9; 28,9 и 28,1%, соответственно ($p < 0,05$ в сравнении с уровнем после приема аторвастатина).

Анализ динамики содержания ТИМП-1 показал (таблица 2, рисунки 3 и 4), что на фоне терапии аторвастатином в каждой из трех групп отсутствуют достоверные изменения со стороны указанного параметра ($p > 0,05$). В группе пациентов, в дальнейшем принимавших розувастин 10 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 21,1%, к 12 мес. — на 25,0%, к 18 мес. — на 28,9% ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших розувастин 20 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 22,1%, к 12 мес. — на 26,2%, к 18 мес. — на 24,4%. При приеме розувастатина 40 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-1 на 43,6%, к 12 мес. — на 49,2%, к 18 мес. — на 51,9%. Обращает на себя внимание, что наибольшее повышение содержания ТИМП-1 наблюдалось в группе пациентов, принимавших розувастин в дозе 40 мг/сут. ($p < 0,05$). Различий в эффективности розувастатина в дозах 10 и 20 мг/сут. не отмечено ($p < 0,05$).

При анализе динамики концентрации ТИМП-4 на фоне терапии аторвастатином в каждой из трех

групп (таблица 2, рисунки 3 и 4) отмечалось отсутствие достоверных изменений со стороны указанного параметра ($p > 0,05$). В группе пациентов, принимавших розувастин 10 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение содержания ТИМП-4 на 25,3%, к 12 мес. — на 19,0%, к 18 мес. — на 17,7%. В группе пациентов, принимавших розувастин 20 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-9 на 15,3%, к 12 мес. — на 24,7%, к 18 мес. — на 26,9%. При приеме розувастатина 40 мг/сут., к 6 мес. терапии отмечалось повышение ТИМП-9 на 31,7%, к 12 мес. — на 35,1%, к 18 мес. — на 32,8% ($p < 0,05$).

При замене аторвастатина на розувастин уже к 6 мес. терапии наблюдалось достоверное повышение содержания ТИМП-9. При этом на фоне терапии розувастатином в дозах 20 и 40 мг/сут. отмечалась более выраженная динамика ТИМП-9 к 12 и 18 мес. терапии ($p < 0,05$). Значимых различий по влиянию на концентрацию ТИМП-9 между средними и высокими дозами розувастатина не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном содержании (в отличие от здоровых людей) ММП-1 и ММП-9 и низкой концентрации ТИМП-1 и ТИМП-4 в крови больных АГ с высоким ССР. Длительное применение розувастатина (10 мг/сут.; 20 мг/сут.; 40 мг/сут.) в составе комплексной терапии больных АГ с высоким ССР влияет на параметры метаболизма эластина и коллагена сосудистой стенки, уменьшая уровень ММП-1, ММП-9 и увеличивая содержание ТИМП-1, ТИМП-4, что согласуется с имеющимися на сегодняшний день данными, в частности, о повышении ММП-2 и ММП-9 при АГ [24, 25] и увеличении в крови ММП-2 и ММП-9 у животных при экспериментальных моделях гипертензии [26, 27]. Такие изменения ассоциируются с развитием гипертонической ангиопатии, за счет нарушения протеолиза коллагена IV типа, инициирующего процессы миграции и инфильтрации сосудистого эндотелия с формированием атеросклеротического поражения, увеличением жесткости артериального русла [25, 28, 29]. Повышение уровня ММП-9 в клинической практике было отмечено при гипертоническом кризе [30].

Полученные в результате настоящего исследования данные свидетельствуют о неоднозначном влиянии статинов на уровень исследуемых ММП у пациентов с АГ и высоким ССР: аторвастатин (10 мг/сут.) фактически не влияет на содержание ММП-1, ММП-9 и уровень ТИМП-1 и ТИМП-4 в отличие от розувастатина, позитивное воздействие которого на процессы метаболизма коллагена было продемонстрировано в исследовании.

Таким образом, больные, у которых целевой уровень ХС ЛНП был достигнут применением розувастатина в дозе 40 мг/сут. имели более выраженное снижение ММП-1, чем при лечении розувастатином в дозах 10 и 20 мг/сут. ($p<0,05$), при этом дозовых различий при лечении малыми и средними дозами не наблюдалось. При лечении аторвастатином не происходило существенных изменений концентрации ММП-1.

Розувастатин оказывал менее выраженное влияние на ММП-9, чем на ММП-1, при этом повышение дозы розувастатина не влияло на характер и интенсивность снижения ММП-9 ($p<0,05$).

Заключение

Больные АГ с высоким ССР характеризуются, в сравнении со здоровыми лицами, более высоким

содержанием в крови ММП-1, ММП-9 и низкой концентрацией ТИМП-1 и ТИМП-4.

Применение аторвастатина (20 мг/сут. в течение 12 мес.) у больных АГ с высоким ССР не оказывают существенного влияния на содержание ММП-1, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-4.

Длительная терапия розувастатином больных АГ с высоким ССР сопровождается снижением в крови уровня ММП-1, ММП-9, повышением ТИМП-1 и ТИМП-4. Позитивная зависимость изменения исследуемых параметров от дозы розувастатина отмечена лишь в отношении ММП-1, ТИМП-1, ТИМП-4 при приеме розувастатина 40 мг/сут.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- 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.
- Portnova EV. Analysis of target organ damage in patients with hypertension and supraventricular arrhythmias against the background of cognitive impairment. Fundamental Research. 2013;9(3):448-52. (In Russ.) Портнова Е.В. Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений. Фундаментальные исследования. 2013;9(3):448-52.
- Osadchuk MA, Solodenkova KS. Mediators of inflammation: the role in development of vascular lesions and cardiovascular risk evaluation. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2016;9(4):63-72. (In Russ.) Осадчук М.А., Солоденкова К.С. Медиаторы воспаления: роль в развитии сосудистых поражений и оценке кардиоваскулярного риска. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(4):63-72. doi:10.17116/kardio20169463-72.
- Ostroumova OD, Kochetkov AI, Kopchenov II, et al. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015;12(2):43-8. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015;12(2):43-8. doi:10.26442/SG29073.
- Fatenkov OV, Simerzin VV, Gagloeva IV, et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. Science and Innovations in Medicine. 2018;3(3):39-46. (In Russ.) Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглоева И.В. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. Наука и инновации в медицине. 2018;3(3):39-46. doi:10.35693/2500-1388-2018-0-3-39-46.
- Kac YaA, Parhonyuk EV, Akimova NS. Stiffness of the vascular wall from the standpoint of connective tissue damage in cardiovascular diseases. Fundamental Research. 2013;5(3):189-95. (In Russ.) Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Фундаментальные исследования. 2013;5(3):189-95.
- Kolpakova AF. Disruptions of elastic arteries properties and endothelial function: modern methods for correction and prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(3):75-81. (In Russ.) Колпакова А.Ф. Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(3):75-81. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-75-81.
- Golikov AP, Boytsov SA, Mihin VP, et al. Free radical oxidation and cardiovascular disease: correction with antioxidants. Physician. 2003;4:1-5. (In Russ.) Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003;4:1-5.
- Shevchenko OP, Shevchenko AO. Angiotensin II and myocardial infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(3):105-10. (In Russ.) Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ангиотензин II и инфаркт миокарда. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(3):105-10. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-3-105-110.
- Barsukov AV, Korneichuk NN, Shustov SB. High-grade arterial hypertension: from symptom to diagnosis. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova. 2017;9(2):7-18. (In Russ.) Барсуков А.В., Корнейчук Н.Н., Шустов С.Б. Высокореинные артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. 2017;9(2):7-18. doi:10.17816/mechnikov2017927-18.

12. Mikhin VP, Zhilyaeva YuA, Vorotyntseva VV, et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of rosuvastatin in arterial hypertension patients of high cardiovascular risk in long-term outpatient follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):90-6. (In Russ.) Михин В.П., Жилыева Ю.А., Воротынцева В.В. и др. Гиполипидемическая и плейотропная эффективность розувастатина у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2016;(12):90-6. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
13. Mihin VP, Zhilyaeva YuA, Chernyatina MA, et al. Hypolipidemic and pleiotropic efficacy of generic statins in patients with high cardiovascular risk in outpatient practice. Russian Medical Journal. 2016;19:1263-70. (In Russ.) Михин В.П., Жилыева Ю.А., Черныatina М.А. и др. Гиполипидемическая и плейотропная эффективность дженерических статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в амбулаторной практике. Русский медицинский журнал. 2016;19:1263-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-90-96.
14. Okunevich VI. Hypolipidemic therapy of dyslipoproteidemia with statins: their role in the complex treatment of atherosclerosis. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2004;3(4):2-14. (In Russ.) Окуневич В.И. Гиполипидемическая терапия дислипидемий статинами: их роль в комплексном лечении атеросклероза. Обзоры по клинической фармакологии лекарственной терапии. 2004;3(4):2-14. doi:10.17816/RCF193291-301.
15. Yakovenko EI, Mamedov MN. Effect of metabolic effects of statins on clinical manifestations of atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2012;(2):85-90. (In Russ.) Яковенко Е.И., Мамедов М.Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2012;2:85-90.
16. Drapkina OM, Palatkina LO, Zyatenskova EV. Pleiotropic effects of statins. action on vascular rigidity. Vrach (The Doctor). 2012;9:5-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Палаткина Л.О., Зятенкова Е.В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. Врач. 2012;9:5-9.
17. Semenova AE, Sergienko IV. The place of pitavastatin in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;3:33-45. (In Russ.) Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Место питевастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:33-45.
18. Drapkina OM, Gegenava BB. Statins and carbohydrate metabolism. Effective pharmacotherapy. 2015;32:24-31. (In Russ.) Драпкина О.М., Гегенева Б.Б. Статины и углеводный обмен. Эффективная фармакотерапия. 2015;32:24-31.
19. Bubnova MG. Undesirable effects of statin therapy: real evidence. Kardiosomatics. 2019;10(1):51-61. (In Russ.) Бубнова М.Г. Нежелательные эффекты терапии статинами: реальные доказательства. Кардиосоматика. 2019;10(1):51-61.
20. Ceron CS, Luizon MR. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. Eur J Clinical Investigation. 2016;46(1):104-5. doi:10.1111/eci.12537.
21. Prudnikov AR, Schupakova AN. Matrix metalloproteinases: role in the development of myocardial postinfarction remodeling. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(1):13-24. (In Russ.) Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Матриксные металлопротеиназы: роль в развитии постинфарктного ремоделирования миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(1):13-24. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-1-13-24.
22. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2019;(2):3-16. (In Russ.) Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019;(2):3-16. doi:10.24411/2587-7836-2019-10040.
23. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017;3(28):5-22. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5-22.
24. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. Circulation. 2006;113(17):2089-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865.
25. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(2):372. doi:10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
26. Castro MM, Rizzi E, Figueiredo-Lopes L, et al. Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. Atherosclerosis. 2008;198(2):320-31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.011.
27. Flamant M, Placier S, Dubroca C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. Hypertension. 2007;50(1):212-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089631.
28. Sluijter JP, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Vascular remodeling and protease inhibition — bench to bedside. Cardiovasc Res. 2006;69(3):595-603. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.026.
29. Basalyga DM, Simionescu DT, Xiong W, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases. Circulation. 2004;110(22):3480-7. doi:10.1161/01.CIR.0000148367.08413.E9.
30. Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):132. doi:10.1186/s12872-020-01412-5.

Особенности реваскуляризации миокарда и анализ конечных точек через год наблюдения у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета

Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б., Ахундова Х. Р., Куценко В. А.

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

Цель. Анализ особенностей реваскуляризации миокарда у больных острой и хронической формами ишемической болезни сердца (ИБС) и с различным гликемическим статусом, а также оценка осложнений через год наблюдения.

Материал и методы. В проспективное сравнительное клиническое исследование включены 202 больных обоего пола с острыми и хроническими формами ИБС. В зависимости от гликемического статуса и формы ИБС больные были распределены в четыре группы: острые формы ИБС и сахарного диабета 2 типа (СД2); острые формы ИБС без СД2 (контрольная группа); хронические формы ИБС и СД2; хронические формы ИБС без СД2 (контрольная группа). В зависимости от клинического состояния и результатов коронарной ангиографии пациентам проводили различные виды реваскуляризации миокарда: баллонная ангиопластика без стентирования, стентирование, коронарное шунтирование, стентирование + коронарное шунтирование. Через год после выписки со всеми пациентами связывались для оценки осложнений и конечных точек, к числу которых относили повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторную госпитализацию, повторную реваскуляризацию и смерть. Проведена оценка суммарного показателя конечных точек.

Результаты. До 80% больных острыми и хроническими формами ИБС вне зависимости от гликемического статуса была проведена реваскуляризация, в основном — стентирование. Частота стентирования среди лиц без СД2 с острой и хронической формами ИБС была достоверно выше по сравнению с больными СД2. Абсолютное число пациентов с коронарным шунтированием, в т.ч. в сочетании со стентированием было больше в группах с СД2. В группах без СД2 количество пациентов с одним стентом оказалось в 2-2,5 раза выше по сравнению с группами, имеющими СД2 — острые формы ИБС ($p=0,041$) и хронические формы ИБС ($p=0,017$). По частоте имплантации ≥ 2 стентов группы не различались. В течение 1 года после выписки среди лиц с острой и хронической формами ИБС и СД2 наблюдается больше госпитализаций и повторных вмешательств. По количеству

нефатальных и фатальных осложнений группы между собой не различались, хотя абсолютные цифры этих показателей оказались выше у больных с СД2. Суммарные показатели конечных точек у лиц с СД2 вне зависимости от формы ИБС были в 2 раза выше по сравнению с соответствующими контрольными группами ($p<0,001$).

Заключение. Большинство пациентов с острой и хронической формами ИБС вне зависимости от гликемического статуса подверглись реваскуляризации миокарда. У пациентов без СД2 преобладало стентирование, чаще всего одной коронарной артерии. Больным СД2 наряду со стентированием проводилось коронарное шунтирование, а также сочетание этих двух процедур. Через год наблюдения число осложнений у больных СД2 оказалось в 2 раза больше по сравнению с пациентами без СД2, что подчеркивает важность проведения вторичной профилактики, включая комплексную медикаментозную коррекцию.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, конечные точки.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/08-2022

Рецензия получена 02/09-2022

Принята к публикации 14/10-2022



Для цитирования: Мамедов М. Н., Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б., Ахундова Х. Р., Куценко В. А. Особенности реваскуляризации миокарда и анализ конечных точек через год наблюдения у больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3394. doi:10.15829/1728-8800-2022-3394. EDN RUMCAI

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Кокожева М. А. — аспирант отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Шукуров Ф. Б. — с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгеновских методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Ахундова Х. Р. — соискатель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-6707-5128, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122].

Analysis of myocardial revascularization and endpoints after a 1-year follow-up of patients with acute and chronic coronary artery disease, depending on diabetes presence

Mamedov M. N., Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Shukurov F. B., Akhundova H. R., Kutsenko V. A.

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

Aim. To analyze myocardial revascularization in patients with acute and chronic coronary artery disease (CAD) and with different glycemic status, as well as to evaluate complications after a 1-year follow-up.

Material and methods. This prospective comparative clinical study included 202 patients of both sexes with acute and chronic coronary artery disease. Depending on the glycemic status and CAD type, the patients were divided into four groups: acute CAD and type 2 diabetes (T2D); acute CAD without T2D (control group); chronic CAD and T2D; chronic CAD without DM2 (control group). Depending on the clinical condition and the results of coronary angiography, patients underwent various types of myocardial revascularization: balloon angioplasty without stenting, stenting, coronary artery bypass grafting, stenting + coronary artery bypass grafting. One year after discharge, all patients were contacted to evaluate complications and endpoints, which included recurrent myocardial infarction, cerebrovascular accident, readmission, revascularization, and death. Total indicator of endpoints was assessed.

Results. Up to 80% of patients with acute and chronic CAD, regardless of glycemic status, underwent revascularization, mainly stenting. The prevalence of stenting among persons without T2D with acute and chronic CAD was significantly higher compared with patients with T2D. The absolute number of patients with coronary artery bypass grafting, including in combination with stenting, was higher in the T2D groups. In groups without T2D, the number of patients with one stent was 2-2,5 times higher compared to groups with T2D — acute CAD ($p=0,041$) and chronic CAD ($p=0,017$). The prevalence of implantation of ≥ 2 stents did not differ between the groups. Within 1 year after discharge, there were more hospitalizations and reoperations among people with acute and chronic CAD and T2D. The groups did not differ in the number of non-fatal and fatal complications, although the absolute numbers of these indicators were higher in patients with T2D. The total number of endpoints in T2D people, regardless of the CAD type, were 2 times higher compared to the corresponding control groups ($p<0,001$).

Conclusion. Most patients with acute and chronic CAD, regardless of glycemic status, underwent myocardial revascularization. In patients without T2D, stenting prevailed, most often of one coronary artery. Patients with T2D, along with stenting, underwent coronary bypass grafting, as well as a combination of these two procedures. After a year of follow-up, the number of complications in patients with T2D was 2 times higher compared to patients without type 2 diabetes, which emphasizes the importance of secondary prevention, including complex drug treatment.

Keywords: myocardial revascularization, coronary artery disease, diabetes, endpoints.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M. N. * ORCID: 0000-0001-7131-8049, Mardanov B. U. ORCID: 0000-0002-8820-9436, Kokozheva M. A. ORCID: 0000-0002-2211-8160, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Akhundova H. R. ORCID: 0000-0001-6707-5128, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 29/08-2022

Revision Received: 02/09-2022

Accepted: 14/10-2022

For citation: Mamedov M. N., Mardanov B. U., Kokozheva M. A., Shukurov F. B., Akhundova H. R., Kutsenko V. A. Analysis of myocardial revascularization and endpoints after a 1-year follow-up of patients with acute and chronic coronary artery disease, depending on diabetes presence. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3394. doi:10.15829/1728-8800-2022-3394. EDN RUMCAI

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — относительный риск, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Введение

Сочетание сахарного диабета 2 типа (СД2) с ишемической болезнью сердца (ИБС) является одной из часто встречаемых форм коморбидности в клинической практике [1]. По данным клинико-эпидемиологических исследований за последние годы среди лиц с острой и хронической формами ИБС число больных СД2, в частности, с впервые выявленной ее формой, увеличилось [2, 3]. Было отмечено омоложение СД2 [4]. Метаанализ 26 исследований с участием 1325493 человек из 30 стран продемонстрировал, что заболеваемость СД2 в более молодом возрасте ассоциировано с более высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [5].

В литературе описан ряд клинических проявлений ИБС и функционально-анатомических осо-

бенностей сердечно-сосудистой системы при СД2, что обусловлено ролью нарушений углеводного обмена в развитии атеросклероза. Ангиографические исследования показали, что у пациентов с СД2 более вероятно наличие стеноза ствола левой коронарной артерий (ЛКА) и многососудистого поражения коронарного русла с более диффузным поражением мелких ветвей [6, 7]. Кроме того, пациенты с СД2 имеют большую атеросклеротическую нагрузку и повышенное количество богатых липидами бляшек с вероятностью разрыва [8, 9]. Среди больных СД2 безболевого ишемия миокарда встречается чаще по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [10, 11].

Для ведения пациентов с СД2 и ИБС разработаны международные клинические рекомендации, которые по мере накопления данных крупных ис-

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Современные методы лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2), помимо медикаментозной терапии, включают эндоваскулярные и хирургические вмешательства.
- Наличие сопутствующего СД2 у больных ИБС ассоциируется с ухудшением прогноза.

Что добавляют результаты исследования?

- Сопряженное течение СД2 и различных форм ИБС характеризуется тяжелым поражением коронарного русла, требующим проведения вторичных эндоваскулярных вмешательств.
- У больных ИБС и СД2 количество осложнений в течение 1 года после выписки из стационара значимо превалирует по сравнению с больными ИБС без СД2.
- Полученные результаты вносят вклад в совершенствование методов вторичной профилактики больных острыми и хроническими формами ИБС и СД2.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Modern methods of treating patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes (T2D), in addition to drug therapy, include endovascular and surgical interventions.
- The presence of concomitant T2D in patients with coronary artery disease is associated with worse prognosis.

What might this study add?

- The concomitant course of T2D and various CAD types is characterized by severe damage to the coronary system, requiring endovascular reinterventions.
- In patients with CAD and T2D, the number of complications within 1 year after discharge from the hospital significantly prevails compared with patients with CAD without T2D.
- The results obtained contribute to the improvement of methods of secondary prevention of patients with acute and chronic CAD and type 2 diabetes.

следований регулярно обновляются. Согласно последним европейским рекомендациям, выполнение реваскуляризации миокарда посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ) более эффективно снижает тяжесть клинических симптомов, уменьшает потребность в антиангинальных средствах, а также улучшает переносимость физических нагрузок и увеличивает качество жизни по сравнению с медикаментозным лечением в краткосрочной и долгосрочной перспективе [12-14]. Прогнозируемая хирургическая смертность, анатомические особенности поражения коронарных артерий (КА) и возможность выполнения полной реваскуляризации являются важными критериями в ходе выбора лечебной тактики между ЧКВ или КШ. Принятие решения о предпочтительном методе лечения (консервативное лечение, ЧКВ или КШ) осуществляется при оценке соотношения риск-польза от вмешательства, уточнении рисков развития перипроцедурных осложнений, а также изменений качества жизни, долгосрочного прогноза в отношении смерти, вероятности развития инфаркта миокарда (ИМ) или потребности в повторной реваскуляризации [15].

Необходимо отметить, что оценка краткосрочного прогноза жизни пациентов также является важным показателем оценки тактики лечения и ее реализации.

Цель настоящего исследования — анализ особенностей реваскуляризации миокарда у больных

острой и хронической формами ИБС и с различным гликемическим статусом, а также оценка осложнений через год наблюдения.

Материал и методы

В проспективное сравнительное клиническое исследование были включены 202 больных обоего пола с острыми (ИМ без подъема ST, нестабильная стенокардия) и хроническими формами ИБС (стабильная ИБС, в т.ч. перенесенным ИМ), госпитализированных в кардиологические отделения НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (г. Москва) с 2018 по 2019гг. В зависимости от гликемического статуса и формы ИБС больные были распределены в четыре группы:

- первая группа (n=50) (средний возраст $56,6 \pm 0,96$ лет, мужчины/женщины 34/16) — пациенты с острой формой ИБС и СД2;
- вторая (контрольная) группа (n=52) (средний возраст $58,7 \pm 1,01$ лет, мужчины/женщины 37/15) — пациенты с острой формой ИБС без СД2;
- третья группа (n=49) (средний возраст $57,9 \pm 1,04$ лет, мужчины/женщины 35/14) — пациенты с хронической формой ИБС и СД2;
- четвертая (контрольная) группа (n=51) ($60,2 \pm 0,9$ лет, мужчины/женщины 34/17) — пациенты с хронической формой ИБС без СД2.

Критерии не включения:

- возраст <35 и >75 лет;
- СД2 1 типа;
- бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью I-III ст.;
- заболевания системы кроветворения и коллагенозы;

Таблица 1

Формы ИБС у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение n (%)

	СД2 острые n=50	СД2 хронические n=49	Без СД2 острые n=52	Без СД2 хронические n=51	p		
					1 гр vs 3 гр	2 гр vs 4 гр	1 гр vs 2 гр
ИМ без подъема ST	21 (42%)		10 (19%)		0,018		
Нестабильная стенокардия	29 (58%)		42 (81%)		0,046		
Стабильная стенокардия		16 (33%)		26 (51%)		0,072	
Атеросклеротический кардиосклероз		11(22%)		5 (10%)		0,106	
ИМ в анамнезе	12 (24%)	22 (45%)	10 (19%)	20 (39%)	0,634	0,686	0,035

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

- онкологические заболевания;
- эндогенные психические заболевания;
- участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед отбором.

Для оценки клинического состояния всем пациентам было проведено анкетирование, осмотр, измерение антропометрических и гемодинамических показателей.

Всем больным проводили электрокардиографию (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях с помощью аппарата Schiller AT-10 plus (Швейцария). Холтеровское мониторирование ЭКГ (качественная и количественная оценка нарушений ритма и проводимости, динамики сегмента ST) проводили с помощью носимых мониторов Schiller MT — 101 (Швейцария) и "Союз-"ДМС" (Россия). Эхокардиографическое исследование проводили трансторакальным доступом при помощи ультразвукового аппарата Samsung NM70A (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах.

С целью визуализации коронарных артерий (КА) для определения тяжести атеросклеротического поражения и выбора оптимальной тактики лечения всем пациентам выполнялась селективная коронарография на ангиографической установке "Allura Xper FD20" (Phillips, Нидерланды) под местной анестезией (0,5% раствора новокаина) по методу M. Judkins путем чрескожной пункции бедренной артерии по S. Seldinger, либо через A. radialis справа.

В зависимости от клинического состояния и результатов коронарной ангиографии пациентам проводились различные виды реваскуляризации: баллонная ангиопластика без стентирования, стентирование (стент с лекарственным покрытием — DES), КШ, стентирование + КШ. Пациентам с острой формой ИБС реваскуляризация проводилась в экстренном порядке, тогда как больным с хронической формой ИБС выполнили процедуру в плановом порядке по факту госпитализации.

Через год после госпитализации со всеми пациентами связывались для оценки осложнений и конечных точек, к числу которых относили:

- повторный ИМ;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- смерть;
- повторную госпитализацию по сердечно-сосудистым событиям;
- повторную реваскуляризацию.

Проведена оценка суммарного показателя конечных точек.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в наблюдательном исследовании. Протокол одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ. Ввод данных в региональном исследовательском центре проводился в системе ACCESS MS OFFICE. Статистический анализ проведен при помощи статистического пакета SAS (Statistical Analysis System), а также среды анализа данных R 4.1.2. Распределение считалось близким к нормальному, если отсутствовала асимметричность и мультимодальность гистограммы распределения. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае близости параметра к нормальному распределению использовался t-критерий Стьюдента, в противном случае — критерий Манна-Уитни. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Данные представлены в виде средних (M) значений и ошибок среднего (m). В случае попарных сравнений между группами применена поправка Холма на множественные сравнения. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В группе лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) при поступлении был выявлен ИМ без подъема сегмента ST, в группе лиц с СД2 у 42% больных, а в группе лиц без СД2 у 19% пациентов ($p=0,018$). Большинство пациентов в этих группах поступали с нестабильной стенокардией. В группе лиц с СД2 нестабильная стенокардия была выявлена у 58% пациентов, а в группе лиц без СД2 — у 81% пациентов ($p=0,046$). До 20% пациентов обеих групп отмечали наличие ИМ в анамнезе.

В группе лиц с хронической формой ИБС и СД2 у 33% пациентов поводом для госпитализации была стабильная стенокардия, а в группе лиц без СД2 этот показатель составил 50%. В то же время у 45% пациентов с СД2 в анамнезе был ИМ, а в группе лиц без СД2 ИМ был зарегистрирован в 38% случаев. У каждого пятого пациента

Таблица 2

Вид реваскуляризации у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС и СД2 (и без СД2)

	СД2 острые n=50	СД2 хронические n=49	Без СД2 острые n=52	Без СД2 хронические n=51	p		
					1 гр vs 3 гр	2 гр vs 4 гр	1 гр vs 2 гр
Стентирование	21 (42%)	17 (35%)	34 (65%)	31 (61%)	0,028	0,01	0,537
Коронарное шунтирование	6 (12%)	9 (18%)	4 (7,7%)	3 (5,9%)	0,521	0,069	0,414
Стентирование + КШ	8 (16%)	9 (18,4%)	3 (5,8%)	4 (7,8%)	0,119	0,144	0,795
БАП без стентирования	3 (6%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,114	0,238	1
Число процедур	38 (76%)	37 (75%)	41 (79%)	38 (74%)	0,815	1	1
Отсутствие реваскуляризации	12 (24%)	12 (25%)	11 (21%)	13 (26%)	0,815	1	1

Примечание: БАП — баллонная ангиопластика, КШ — коронарное шунтирование, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3

Количество стентов у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС и СД22 (и без СД22)

Количество стентов	СД2 острые n=50	СД2 хронические n=49	Без СД2 острые n=52	Без СД2 хронические n=51	p		
					1 гр vs 3 гр	2 гр vs 4 гр	1 гр vs 2 гр
1	8 (16%)	6 (12%)	18 (35%)	17 (33%)	0,041	0,017	0,774
2	12 (24%)	8 (16%)	12 (23%)	8 (16%)	1	1	0,454
3	7 (14%)	8 (16%)	5 (10%)	6 (12%)	0,551	0,573	0,786
4	1 (2%)	4 (8%)	2 (4%)	4 (8%)	1	1	0,204
5	1 (2%)	0 (%)	0 (0%)	0 (%)	0,49	1	1
Общее количество стентов	62	62	65	67			
Среднее количество стентов	1,24±1,30	1,27±0,41	1,25±0,10	1,31±1,26	0,7436	0,5925	0,9794

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа.

с СД2 и десятого пациента без СД2 имелся атеросклеротический кардиосклероз. В целом, в группе лиц с хроническими формами ИБС и СД2 частота ИМ в анамнезе была в 2 раза выше по сравнению с острой формой ИБС, что было статистически значимо ($p=0,03$).

На госпитальном этапе всем пациентам проводилась комплексная лекарственная терапия. В группе с острой формой ИБС и СД2 2/3 пациентов получали сахароснижающую терапию в таблетированной форме. Инсулинотерапия, в т.ч. комбинированная терапия, была назначена каждому четвертому пациенту. Среди лиц с хронической формой ИБС и СД2 сахароснижающую терапию получал каждый второй, тогда как инсулинотерапия, в т.ч. комбинированная терапия, проводилась в 37% случаев. Всем пациентам была назначена антиагрегантная терапия. В случае острой формы ИБС в двух подгруппах все пациенты принимали двойную антиагрегантную терапию. У больных с хронической формой ИБС до 61% пациентов получали двойную антиагрегантную терапию, остальные принимали монотерапию. Бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны были назначены во всех группах до 95% случаев, диуретики от 60% (острая форма ИБС без СД2) до 94% (острая форма ИБС и СД2), а анта-

гонисты кальция до 30% случаев. Всем пациентам также были назначены статины.

В ходе проведения коронарной ангиографии было выявлено, что группы с острой формой ИБС с или без СД2 по частоте поражений магистральных КА были сопоставимы. Обнаружено, что стенозы дистальной трети КА у пациентов с СД2 имели место в 2 раза чаще по сравнению с группой без СД2 (78% случаев), а у пациентов без СД2 (42%), эти различия были статистически значимы ($p<0,001$).

В группах лиц с хронической формой ИБС по частоте гемодинамически значимых поражений основных магистральных КА статистически значимые различия не выявлены. В группе лиц с ИБС и СД2 диффузное многососудистое поражение КА выявлялось достоверно чаще по сравнению с группой без СД2 — 73 и 45%, соответственно ($p<0,005$).

Необходимо подчеркнуть, что среди пациентов с острой и хронической формами ИБС из методов реваскуляризации преобладало стентирование (в несколько раз больше, чем КШ), сочетание стентирования и шунтирования, а также ангиопластика без стентирования (таблица 2). В группе с острой формой ИБС без СД2 количество процедур стентирования оказалось на 50% больше, чем в группе с СД2, что было статистически значимо — 65 vs

Таблица 4

Пациенты с острыми и хроническими формами ИБС и СД2
(или без СД2) без реваскуляризации n (%)

	СД2 острые n=50	СД2 хронические n=49	Без СД2 острые n=52	Без СД2 хронические n=51	p		
					1 гр vs 3 гр	2 гр vs 4 гр	1 гр vs 2 гр
Многососудистое поражение (отказ от АКШ и ЧКВ)	8 (16%)	7 (14,3%)	4 (7,7%)	3 (5,8%)	0,23	0,196	1
Без значимых стенозов (стенозы до 50-60%)	4 (8%)	5 (10%)	7 (13,4%)	10 (19,6%)	0,526	0,264	0,741

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 5

Конечные точки по результатам однолетнего наблюдения
за пациентами с острыми и хроническими формами ИБС
с различным гликемическим статусом n (%)

	СД2 острые n=50	СД2 хронические n=49	Без СД2 острые n=52	Без СД2 хронические n=51	p		
					1 гр vs 3 гр	2 гр vs 4 гр	1 гр vs 2 гр
Повторный ИМ	5 (10%)	3 (6,1%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	0,265	0,357	0,715
ОНМК	2 (4%)	1 (2%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0,614	1	1
Смерть	3 (6%)	3 (6,1%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0,358	0,357	1
Повторная госпитализация	15 (30%)	10 (20,4%)	8 (15,3%)	5 (9,8%)	0,099	0,168	0,356
Повторная реваскуляризация	10 (20%)	14 (28,6%)	4 (7,7%)	4 (7,8%)	0,088	0,009	0,356
Суммарный показатель конечных точек	35 (70%)	31 (63,3%)	16 (30,1%)	13 (25,5%)	<0,001	<0,001	0,527

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

42% ($p=0,028$). Аналогичная картина отслеживается в группах с хронической формой ИБС. В группе без СД2 в 61% случаев было проведено стентирование, тогда как в группе с СД2 — только в 35% случаев ($p=0,01$). КШ было выполнено в диапазоне от 6 до 18% пациентов с острыми и хроническими формами ИБС. По частоте этой процедуры достоверных различий между группами не выявлено. В группах лиц с СД2 комбинированное вмешательство (КШ и ЧКВ) проводилось чаще, чем среди пациентов без СД2, однако различие между группами не достигло статистической значимости. В группах с СД2 4-6% пациентам проводилась ангиопластика без стентирования; в контрольных группах эта процедура не применялась. Обращает на себя внимание тот факт, что в каждой группе до 25% случаев не проводилась реваскуляризация миокарда.

Общее количество установленных стентов в группах было сопоставимо (таблица 3). В группах пациентов с острой и хронической формой ИБС без СД2 один стент устанавливался в 2-3 раза чаще по сравнению с группами с СД2; различие было статистически значимо. Группы лиц с острой и хронической формой ИБС и СД2 по частоте установления двух стентов не различались. Число пациентов с тремя стентами во всех 4-х группах оказалось сопоставимым и, в среднем, составило до 15% слу-

чаев. Четыре и пять стентов установлено не более чем у 10% пациентов. В целом, среднее количество стентов во всех группах оказалось сопоставимым, и статистически значимые различия между группами не выявлены.

Наряду с этим, по причине многососудистого поражения, отказ от КШ и стентирования в группах лиц с острой и хроническими формами ИБС и СД2 наблюдается в 2 раза чаще, чем в группах без СД2 (таблица 4), однако различия не достигли статистической значимости. До 10% в группах с СД2 и до 20% групп без СД2 стенозы встречались у 50-60% пациентов, что также служило причиной отказа от процедуры реваскуляризации.

Главной задачей настоящего исследования был анализ конечных точек у лиц с острыми и хроническими формами ИБС и СД2 (таблица 5). В обеих группах у лиц с СД2 повторный ИМ выявлен в 2 раза чаще по сравнению с группами без СД2. Частота ОНМК в группах наблюдалась до 5%. Смертельный исход за год в группах пациентов с острой и хронической формами ИБС составил 6%, а в группах без СД2 этот показатель колебался около 2%. У больных с СД2 повторная госпитализация наблюдалась в 2 раза чаще по сравнению с соответствующими контрольными группами. Обращает на себя внимание тот факт, что пациентам с острой

и хроническими формами ИБС с СД2 повторная реваскуляризация потребовалась в 3 раза чаще по сравнению с пациентами без СД2. Это различие в группах с острой формой ИБС имеет тенденцию, а в группах с хроническими формами достигает статистической значимости.

Суммарный показатель конечных точек в группах с острой и хронической формой ИБС и СД2 оказался в 2,5 раза выше по сравнению с группами лиц без СД2, что в обоих случаях достигло статистической значимости ($p < 0,001$).

Обсуждение

Проспективное сравнительное исследование посвящено изучению особенностей реваскуляризации миокарда и оценке осложнений у лиц с СД2 и различными формами ИБС. В контрольные группы включили пациентов с острыми и хроническими формами ИБС без нарушений углеводного обмена. Такой подход позволяет комплексно изучить проблемы реваскуляризации миокарда и отслеживать краткосрочный прогноз пациентов с сочетанием ИБС и СД2.

Высокая сердечно-сосудистая смертность у лиц с СД2 остается одной из серьезных медико-социальных проблем во многих странах мира. По данным регистра Gulf COAST (многоцентровое исследование в регионе стран Персидского залива) из 3576 пациентов с ОКС у 1906 (53,3%) больных был выявлен СД2. Отмечена достоверно более высокая госпитальная (4,8%), 30-дневная (6,7%) и 1-летняя (13,7%) смертность у больных СД2 по сравнению с пациентами без СД2 [16]. Следовательно, случаи смерти зарегистрированы у каждого десятого пациента с наличием СД2.

Влияние СД2 на отдаленный прогноз больных с ОКС изучалось также в другом проспективном исследовании с участием ~2 тыс. больных. При этом 1/5 часть больных имели установленный ранее СД2; 320 (17%) больных умерли в течение среднесрочного периода наблюдения (3,7 лет). Прогностическая значимость СД2 не зависела от курения, возраста, проведения тромболитического лечения, вида гипогликемической терапии. Однако риск смерти, ассоциированной с СД2, оказался достоверно выше у лиц женского пола [17].

Необходимо подчеркнуть, что СД2 присутствует у 25-30% пациентов, поступивших с ОКС. А среди пациентов, которым выполнялось КШ, 40% имеют СД2 [18].

Исследования показывают, что после реваскуляризации миокарда снижение абсолютного риска было более выражено у пациентов с СД2, чем у пациентов без СД2. Выбор стратегии реваскуляризации рекомендуется базировать на оценке клиники заболевания, сопутствующей патологии и анатомической тяжести поражения (например, SYNTAX —

Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [19]. В международных рекомендациях предпочтение отдается КШ в качестве метода реваскуляризации для пациентов с СД2 и многососудистым поражением коронарного русла. Тем не менее, наличие тяжелой сопутствующей патологии, пожилой возраст и значение шкалы SYNTAX 0-22 являются показанием к проведению ЧКВ. В настоящее время принято считать, что критерии, применяемые к пациентам со стабильной ИБС при выборе метода реваскуляризации, должны соблюдаться и у стабилизированных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [20].

В настоящем исследовании до 80% больным с острыми и хроническими формами ИБС вне зависимости от наличия СД2 была проведена реваскуляризация миокарда. И в большинстве случаев — это процедура стентирования. Необходимо отметить, что стентирования среди лиц без СД2 с острой и хронической формами ИБС было достоверно выше по сравнению с лицами с СД2. В то же время абсолютное число пациентов с КШ и сочетанием КШ со стентированием было больше в группах лиц с СД2. В группах лиц без СД2 число пациентов с одним стентом оказалось в несколько раз больше по сравнению с группами, имеющими СД2. В то же время по частоте двух и более стентов группы не различались.

Согласно метаанализу 11 рандомизированных исследований с участием 11518 пациентов, ЧКВ ($n=5753$) или аортокоронарное шунтирование (АКШ) ($n=5765$) со средним периодом наблюдения 3,8 года, было продемонстрировано, что при АКШ смертность была выше по сравнению с ЧКВ у пациентов с многососудистым поражением (11,5% после ЧКВ vs 8,9% после АКШ, $p=0,0019$) и у пациентов с СД2 (15,5 vs 10,0%, $p=0,0004$). У пациентов с поражением ЛКА преимущества КШ перед ЧКВ не наблюдались. Авторы приходят к заключению, что необходимо более длительное наблюдение, чтобы лучше определить различия в смертности между стратегиями реваскуляризации [21].

В финском национальном регистре (2000-2015гг) проводилось сравнение различных исходов после КШ и ЧКВ у больных с СД2 (24%) по сравнению с лицами без СД2 (76%). На 28-й день риск летального исхода после ЧКВ был ниже, чем после КШ среди пациентов без СД2, тогда как среди пациентов с СД2 различия не наблюдалось. В долгосрочном наблюдении ситуация была обратной: ЧКВ показало более высокий риск по сравнению с КШ для большинства исходов. В частности, при 3-летнем наблюдении риск смерти от всех причин был повышен среди больных СД2 (отношение рисков (ОР) — 1,30) при сравнении ЧКВ с КШ в большей степени, чем среди пациентов без СД2 (ОР — 1,09). То же самое относится и к сердечно-сосудис-

той смерти (ОР — 1,29) среди пациентов с СД2 и среди пациентов без СД2 (ОР — 1,03) [22].

В настоящем исследовании большинству пациентов с СД2 была проведена реваскуляризация миокарда, но при этом число отказов от процедур в этих группах имело место в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена — 15 vs 7%, соответственно.

Через год после госпитализации и проведенного лечения были оценены 5 показателей осложнений. Обращает внимание большее число госпитализаций и повторных процедур реваскуляризации среди лиц с острой и хронической формами ИБС и СД2. По нефатальным и фатальным осложнениям группы больных СД2 и без него не различались, хотя абсолютные цифры этих показателей оказались выше в группах лиц с СД2. Тем не менее, частота суммарных показателей конечных точек у лиц с СД2 вне зависимости от формы ИБС оказалась в 2 раза больше по сравнению с соответствующими контрольными группами, что носило достоверный характер. Худший прогноз у больных СД2 может быть обусловлен более выраженным коронарным атеросклерозом в виде многососудистого и дистального типа поражения КА.

Эксперты утверждают, что после успешной реваскуляризации миокарда частота возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 в целом остается высокой, независимо от способа реваскуляризации, что подчеркивает необходимость проведения вторичной профилактики [10].

Прогноз пациентов с СД2 и различными формами ИБС зависит от уровня проведенного комплексного лечения и профилактики. Со-

гласно данным шведского национального регистра SWEDHEART (The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies), длительное применение средств вторичной профилактики после реваскуляризации миокарда (статины, β -адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антитромбоцитарные средства) ассоциировано с более низким риском смерти: лечение статинами (ОР 0,56 при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,52-0,60), блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ОР 0,78 при 95% ДИ: 0,73-0,84) и антитромбоцитарными средствами (ОР 0,74 при 95% ДИ: 0,69-0,81) ($p < 0,001$ для всех сравнений) [23].

Заключение

Большинство пациентов с острой и хронической формами ИБС вне зависимости от нарушений углеводного обмена подверглись реваскуляризации миокарда. У пациентов без СД2 преобладало стентирование чаще всего одной КА, в то же время у больных СД2 наряду со стентированием проводилось КШ и сочетание двух процедур. Через год наблюдения число сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 оказалось в 2 раза выше по сравнению с пациентами без СД2, что подчеркивает важность проведения вторичной профилактики, включая комплексную медикаментозную коррекцию.

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

Литература/References

1. 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.
2. Shalnova SA, Drapkina OM. Significance of the ESSE-RF study for the development of prevention in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2602. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
3. Drapkina OM, Mamedov MN, Rudenko BA. Atlas of Angiography in Patients with Diabetes. M., 2022. 210 p. (In Russ.) Драпкина О.М., Мамедов М.Н., Руденко Б.А. Атлас ангиографических картин у больных сахарным диабетом. М. 2022. 210 с. ISBN 978-5-6047282-0-8.
4. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Ed. by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 9-th ed. (updated). M., 2019. 212 p. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. (дополн.). М., 2019. 212 с. ISBN 978-5-6043776-5-9. doi:10.14341/DM221S1.
5. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. Diabetologia. 2021;64(2):275-87. doi:10.1007/s00125-020-05319-w.
6. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1543-50.
7. Kokozheva MA, Mardanov BU, Poddubskaya EA, et al. Evaluation of structural and functional parameters of the myocardium in patients with chronic coronary heart disease and various glycemic status. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3077. (In Russ.) Кокожева М.А., Марданов Б.У., Поддубская Е.А. и др. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3077. doi:10.15829/1728-8800-2021-3077.
8. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation. 2000;102:2180-4.

9. Marso SP, Mercado N, Maehara A, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:S42-52. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.008.
10. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
11. Buzurtanova MB, Didigova RT, Ugurchieva ZO, et al. Clinical and anatomical features of the myocardium according to invasive and non-invasive research methods in patients with coronary heart disease in combination with diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):18-23. (In Russ.) Бузуртанова М. Б., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О. др. Клинико-анатомические особенности миокарда по данным инвазивных и неинвазивных методов исследования у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):18-23. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-18-23.
12. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al.; FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and costeffectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137:480-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907.
13. BARI Study Group 2D, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15. doi:10.1056/NEJMoa0805796.
14. Shehab A, Bhagavathula AS, Al-Rasadi K, et al. Diabetes and Mortality in Acute Coronary Syndrome: Findings from the Gulf COAST Registry. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(1):68-76. doi:10.2174/1570161116666181024094337.
15. Mamedov MN, Kanorskiy SG. International clinical trials in cardiology. М.: Cardioprogress. 2021. 176 p. (In Russ.) Мамедов М. Н., Канорский С. Г. Международные исследования в кардиологии. М.: Фонд Кардиопрогресс. 2021. 176 с. ISBN 978-5-9905730-6-2.
16. Zubaid M, Rashed W, Alsheikh-Ali AA, et al. Disparity in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Practices and Outcomes in Arabian Gulf Countries (Gulf COAST Registry). *Heart Views*. 2017;18(2):41-6. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_113_16.
17. Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus preceded by β -cell dysfunction, insulin resistance, or both in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(12):1418-29. doi:10.1093/aje/kws440.
18. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108:1655-61. doi:10.1161/01.CIR.0000089189.70578.E2.
19. Chang M, Lee CW, Ahn JM, et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;120:380-6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.038.
20. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38. doi:10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
21. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391(10124):939-48. doi:10.1016/S0140-6736(18)30423-9.
22. Lehto HR, Winell K, Pietilä A, et al. Outcomes after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic patients. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;qcab065. doi:10.1093/ehjqcco/qcab065.
23. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*. 2021;397(10279):1085-94. doi:10.1016/S0140-6736(21)00272-500.

Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Шведов И. И., Быкова Е. Е.,
Иванников А. А., Ханакян С. С., Альмяшева А. М.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить изменение активности системы матричных металлопротеиназ (ММП) через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2).

Материал и методы. В исследование включены 90 пациентов, проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Критериями включения в исследование были: возраст 18-85 лет; наличие ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Больные были рандомизированы в две группы: I группа (n=60) — пациенты, которые на протяжении 6 мес. после выписки из стационара в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут.; II группа (группа сравнения, n=30) — пациенты, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия без дополнительного назначения спиронолактона. Всем больным определяли плазменные концентрации показателей системы ММП.

Результаты. По уровню матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) существенных различий между группами при включении в исследование не было. Повторное исследование активности системы ММП выявило значимое уменьшение концентраций ММП-9 и ТИМП-1 только в I группе. У больных II группы существенного изменения концентраций ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови не выявлено. Соотношение ММП-9/ТИМП-1 при первичном обследовании пациентов не имело достоверных различий. Через 6 мес. лечения наблюдалось значимое уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1 только у пациентов, принимавших спиронолактон, положительной динамики данного соотношения во II группе не наблюдалось.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значимое снижение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Описанные антифибротические эффекты спиронолактона позволяют рекомендовать использование данного препарата у этой категории больных для уменьшения негативного влияния ММП на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, спиронолактон, хроническая сердечная недостаточность, матричные металлопротеиназы.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Поступила 23/09-2022

Рецензия получена 06/10-2022

Принята к публикации 12/10-2022



Для цитирования: Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Ханакян С. С., Альмяшева А. М. Влияние терапии спиронолактоном на активность системы матричных металлопротеиназ у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3431. doi:10.15829/1728-8800-2022-3431. EDN RVWOXJ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tarzimanova@mail.ru

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Шведов И. И. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры, ORCID: 0000-0002-9738-1801, Ханакян С. С. — студентка, ORCID: 0000-0003-3201-7061, Альмяшева А. М. — студентка, ORCID: 0000-0003-3731-8111].

Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Khanakyan S. S., Almyasheva A. M.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To assess the change in the activity of the matrix metalloproteinase (MMP) system after 6-month spironolactone therapy in patients with heart failure (HF) with preserved (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 90 patients treated at the University Clinical Hospital № 4 of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University with a laboratory-confirmed COVID-19. There were following inclusion criteria: age of 18-85 years; the presence of HFpEF and HFmrEF. The patients were randomized into two groups: group I (n=60) — patients with 6-month spironolactone therapy (25 mg/day) in addition to the standard therapy for HF, spironolactone was taken at a dose of 25 mg/day; Group II (comparison group, n=30) — patients who received standard therapy without spironolactone. All patients were determined plasma MMP concentrations.

Results. There were no significant differences in the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) between the groups when included in the study. A repeated investigation revealed a significant decrease in the concentrations of MMP-9 and TIMP-1 only in group I. In patients of group II, there were no significant changes in the plasma concentrations of MMP-9 and TIMP-1. The MMP-9/TIMP-1 ratio during the initial examination of patients did not have significant differences. After 6-months therapy, a significant decrease in the ratio of MMP-9/TIMP-1 was observed only in patients taking spironolactone.

Conclusion. The results obtained confirm a significant decrease in MMP system activity after 6-month spironolactone therapy in patients with HFpEF and HFmrEF after COVID-19. The described antifibrotic effects of spironolactone make it possible to recommend the use of this

drug in this category of patients to reduce the negative effect of MMPs on cardiovascular system.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, spironolactone, heart failure, matrix metalloproteinases.

Relationships and Activities. The study was supported by Sechenov University. The article publication was supported by Gedeon Richter, which in not affected the study results and the authors' opinion.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Shvedov I. I. ORCID: 0000-0001-9722-6097, Bykova E. E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A. A. ORCID: 0000-0002-9738-1801, Khanakyan S. S. ORCID: 0000-0003-3201-7061, Almyasheva A. M. ORCID: 0000-0003-3731-8111.

*Corresponding author: tarzimanova@mail.ru

Received: 23/09/2022

Revision Received: 06/10/2022

Accepted: 12/10/2022

For citation: Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Khanakyan S. S., Almyasheva A. M. Effect of spironolactone therapy on the activity of the matrix metalloproteinase system in patients with heart failure after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3431. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3431. EDN RVWOXJ

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, Me — медиана, ММП — матриксная металлопротеиназа, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СРБ — С-реактивный белок, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Спинонолактон способен блокировать андрогенные рецепторы, уменьшать экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа, оказывая противовоспалительное и антифибротическое действия при COVID-19.

Что добавляют результаты исследования?

- Дополнительное назначение спиронолактона в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, перенесших COVID-19, способствовало снижению активности системы матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования.

Key messages

What is already known about the subject?

- Spironolactone inhibits androgen receptors, reduce the expression of angiotensin-converting enzyme 2 receptors, providing anti-inflammatory and antifibrotic effects in COVID-19.

What might this study add?

- Additional appointment of spironolactone in the complex treatment of patients with heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction after COVID-19 contributed to a decrease in the activity of the matrix metalloproteinase system, which indicates a slower rate of cardiovascular remodeling.

Профилактика и лечение коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), остается одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии [1]. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляют группу высокого риска неблагоприятного прогноза при COVID-19. Смертность от COVID-19 среди больных с систолической ХСН в несколько раз выше, чем у пациентов с сохраненной сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ)¹.

К наиболее значимым механизмам декомпенсации ХСН при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 относят: негативное влияние лихорадки любого происхождения на водно-солевой обмен и увеличение нагрузки на сердце; повреждение миокарда, опосредованное избыточной активацией цитокинов; прямое действие вируса на кардиомиоциты с развитием миокардита [2]. Значимость вклада имеющейся органической патологии сердца в контексте легочных осложнений COVID-19 варьирует от наличия классической ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до развития острой систолической сердечной недостаточности как патологического ответа на цитокиновую фазу течения COVID-19. После перенесенной COVID-19 у большинства пациентов наблюдается декомпенсация ХСН, что связывают с возникновением фиброзных изменений в легочной ткани и миокарде [2].

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов с ХСН, перенесших COVID-19, считают раннее назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона [3–5]. Спиронолактон позволяет блокировать негативные эффекты избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и играет важную роль в лечении ХСН. В работе Clinckemalie L, et al. [3] было показано, что спиронолактон, являясь структурным аналогом стероидных гормонов, способен блокировать андрогенные рецепторы, уменьшать экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS-2), оказывая не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действия в отношении COVID-19.

¹ Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 14.

Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП участвуют в пролиферации, миграции и запрограммированной гибели клеток. Фрагменты матричных белков образуют биологически активные молекулы — "матрикины", которые стимулируют образование соединительной ткани в различных органах. Наряду с ММП на состояние межклеточного матрикса оказывают влияние и их тканевые ингибиторы, которые сдерживают активность ММП. В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза [6].

Одной из наиболее хорошо изученных протеаз является ММП-9, которая регулирует патологические процессы ремоделирования миокарда. ММП-9 играет главную роль в деградации внеклеточного матрикса при различных физиологических и патофизиологических процессах. Основным тканевым ингибитором ММП-9 является тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). Важной величиной при оценке системы ММП является соотношение концентраций ММП-9 к ТИМП-1. Одновременное повышение уровней ММП-9 и ТИМП-1 приводит к избыточному синтезу коллагена и развитию диастолической сердечной недостаточности. Значительное повышение концентрации ММП-9 и дефицит ТИМП-1 способствуют избыточному разрушению внеклеточного матрикса и развитию систолической сердечной недостаточности [6].

Назначение спиронолактона пациентам с ХСН сопровождалось снижением соотношения ММП-9 к ТИМП-1 и улучшало показатели сократительной функции миокарда [7]. Авторы делают вывод, что прием спиронолактона у пациентов с ХСН способствовал уменьшению синтеза коллагена и степени фиброза миокарда. Немногочисленные и неоднозначные результаты исследований об изменении активности системы ММП у больных с COVID-19 показывают необходимость дальнейшего изучения, и могут иметь большое научно-практическое значение.

Цель исследования — оценить изменение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном (препарат Верошпирон®, Гедеон Рихтер) у пациентов с ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В исследование включены 90 пациентов, проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, кодированным U07.1 по МКБ-10. Критериями включения в исследование были: возраст 18–

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа (n=60)	II группа (n=30)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	71,5 [62,5; 76,2]	71,7 [60,1; 80,3]	0,063
Женщины, n (%)	33 (55,0)	16 (53,3)	0,096
Степень тяжести поражения легких, n (%)			
КТ-1	2 (3,3)	1 (3,3)	0,734
КТ-2	31 (51,7)	17 (56,7)	0,643
КТ-3	27 (45)	12 (40)	0,461
Уровень сатурации O ₂ , %	93,8±1,1	93,1±1,5	0,098
АГ, n (%)	51 (85,0)	25 (83,3)	0,127
ИБС, n (%)	45 (75,0)	23 (76,6)	0,183
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	13 (22,0)	7 (23,3)	0,093
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (26,0)	7 (23,3)	0,076
Ожирение, n (%)	32 (53,0)	15 (50,0)	0,134
ХСН, n (%)			
• II ФК (по NYHA)	43 (72,0)	22 (73,3)	0,094
• III ФК (по NYHA)	17 (28,0)	8 (26,6)	0,072

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Ме — медиана, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

85 лет; наличие ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Фенотип ХСН согласно ФВ ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020) [8].

Критерии не включения в исследование: наличие систолической ХСН с ФВ ЛЖ <40%; острый коронарный синдром; тяжелая патология печени или почек; гиперкалиемия >5,0 ммоль/л; анемия тяжелой степени; онкологические заболевания; беременность. Критерием досрочного исключения из исследования были: появление аллергических реакций или гиперкалиемии.

Больные были рандомизированы методом конвертов в две группы: I группа (n=60) — пациенты, которые на протяжении 6 мес. после выписки из стационара в дополнение к стандартной медикаментозной терапии ХСН принимали спиронолактон в дозе 25 мг/сут. (препарат Верошпирон®, Гедеон Рихтер); II группа (группа сравнения, n=30) — пациенты, которым проводилась стандартная медикаментозная терапия без дополнительного назначения спиронолактона.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим Комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021г). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

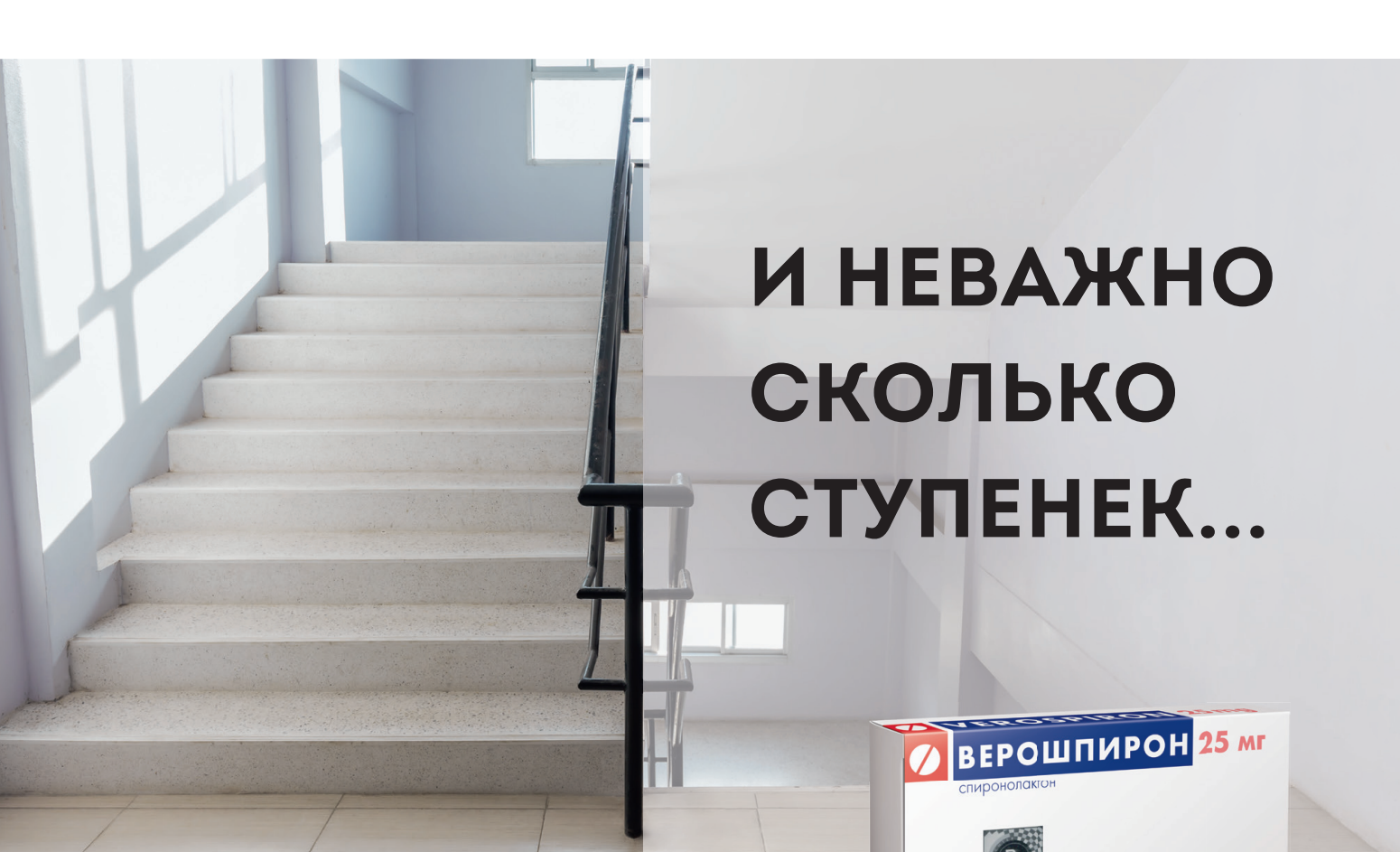
Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, объему поражения легочной ткани, уровню сатурации кислорода, частоте артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения и тяжести ХСН. Степень повышения артериального давления не имела существенных различий между группами: АГ I ст. была диагностирована у 15 (25%) больных I группы и 7 (23%) пациентов II группы, АГ II ст. — у 18 (30%) и 10 (33,3%) больных, АГ III ст. — у 18 (30%) и 8 (26,6%) пациентов, соответственно.

Медикаментозная терапия, проводимая пациентам, не имела достоверных различий: ингибиторы АПФ по-

лучали 51 (85%) больной I группы и 26 (86%) пациентов II группы, блокаторы рецепторов ангиотензина — 19 (15%) и 4 (14%) больных; бета-блокаторы — 54 (90%) и 25 (83%) пациентов; статины — 45 (75%) и 22 (73%) больных, соответственно. После выписки из стационара все пациенты в течение 30 сут. принимали антикоагулянты в рамках лечения COVID-19 и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Исследование концентрации ММП-9 и ТИМП-1 проводили в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (AnthosLabtec, Австрия) с использованием реактивов Thermo Fisher Scientific и R&D Systems (США). Повторное обследование пациентов выполнялось через 6 мес. лечения всем больным, включенным в исследование. Измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов Biomerica (США).

Результаты исследования были внесены в электронную базу данных для выполнения статистической обработки с помощью программы Jamovi версии 2.3.13. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде М (среднее значение) ± SD (среднеквадратичное отклонение), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Переменные сравнивались с использованием критериев Фишера или Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи между двумя переменными применялся корреляционный анализ с использованием расчета коэффициента корреляции по Спирману или Пирсону. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Достоверными считали результат при вероятности ошибки <0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



Верошпирон

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЙ ДИУРЕТИК

СПИРОНОЛАКТОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



Таблица 2

Динамика плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у больных I и II групп

Показатель	I группа (n=60)			II группа (n=30)		
	Исходно	Через 6 мес.	p	Исходно	Через 6 мес.	p
ММП-9, нг/мл	138,7 [105,1; 74,3]	98,4 [67,3; 110,9]	0,003	129,2 [119,8; 165,4]	113,7 [104,3; 153,8]	0,071
ТИМП-1, нг/мл	263,2 [208,3; 352,8]	197,8 [159,3; 248,1]	0,002	253,1 [214,9; 367,9]	225,5 [217,7; 348,6]	0,069

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1.

Результаты

При проведении эхокардиографии на момент включения в исследование было обнаружено, что 30 (50%) пациентов I группы и 14 (47%) больных II группы имели сниженные значения ФВ ЛЖ от 40 до 50%. Через 6 мес. лечения спиронолактоном было отмечено значимое улучшение показателей систолической функций ЛЖ у больных I группы [9].

По уровню ММП-9 и ТИМП-1 существенных различий между группами при включении в исследование не было. Повторное исследование активности ММП выявило значимое уменьшение плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 только в I группе. У больных II группы существенного изменения уровней ММП-9 и ТИМП-1 выявлено не было (таблица 2).

При включении пациентов в исследование была выявлена прямая зависимость умеренной силы между плазменным уровнем СРБ и ММП-9 у больных I группы ($r=0,742$, $p<0,05$) (рисунок 1).

Через 6 мес. лечения плазменные концентрации СРБ существенно снизились: с 50,37 [37,3; 98,6]

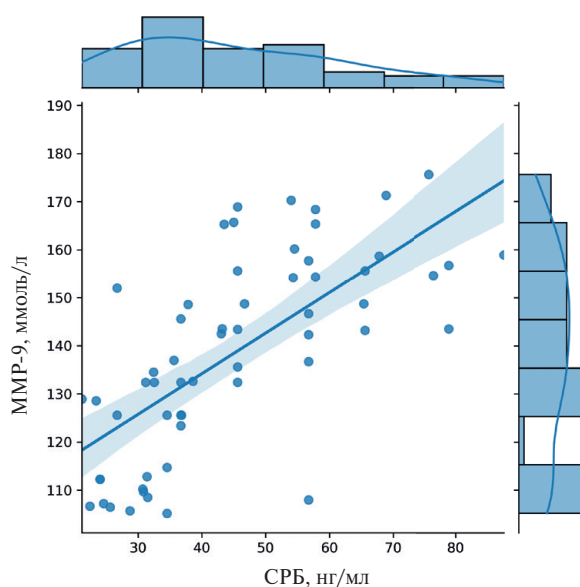


Рис. 1 Взаимосвязь между плазменной концентрацией СРБ и уровнем ММП-9 у пациентов I группы до начала лечения.

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, СРБ — С-реактивный белок.

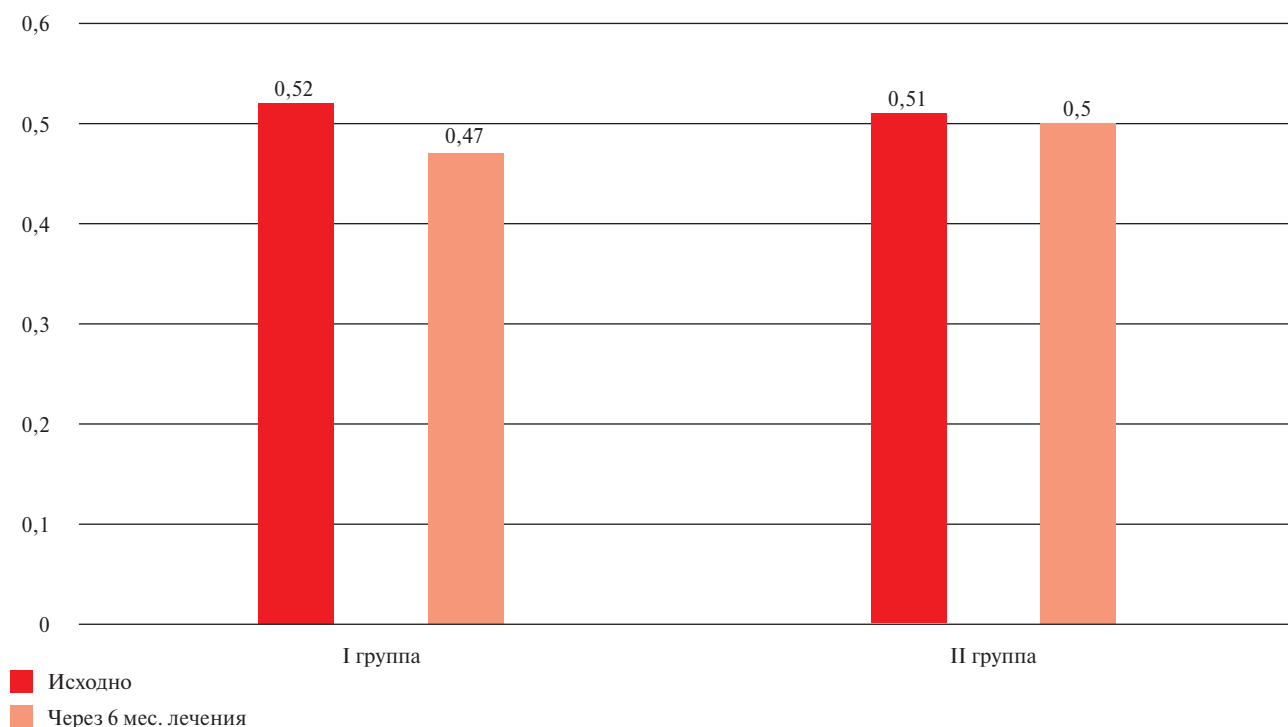


Рис. 2 Соотношение уровней ММП-9 и ТИМП-1 у больных I и II групп.

до 2,8 [0,9; 3,1] мг/л в I группе ($p=0,00034$) и с 67,4 [35,2; 87,9] до 1,9 [0,7; 3,2] мг/л во II группе ($p=0,00013$). Достоверных взаимосвязей между уровнем СРБ и ММП-9 через 6 мес. лечения выявлено не было.

Одним из наиболее важных показателей, позволяющих судить о негативном влиянии системы ММП на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, является соотношение ММП-9 к ТИМП-1 (ММП-9/ТИМП-1). При первичном обследовании пациентов соотношение ММП-9/ТИМП-1 не имело значимых различий. Через 6 мес. лечения наблюдалось существенное уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1 только у пациентов, принимавших спиронолактон, положительной динамики данного соотношения во II группе не наблюдалось (рисунок 2).

Обсуждение

Проведенные клинические исследования доказывают, что при тяжелом течении COVID-19 в миокарде возникает выраженное воспаление и некроз кардиомиоцитов. Изменения, запускаемые инвазией вируса SARS-CoV-2, способствуют значительному развитию фиброзных изменений [10]. Известно, что чрезмерное повышение концентрации ММП-9 и дефицит ТИМП-1 приводят к деградации межклеточного матрикса, развитию выраженной дилатации полости ЛЖ и быстрому прогрессированию систолической сердечной недостаточности. Уменьшение активности системы ММП свидетельствует об уменьшении степени фиброза.

В настоящем исследовании было показано, что дополнительное назначение спиронолактона в комплексном лечении пациентов с ХСН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ,

перенесших COVID-19, способствовало снижению плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1.

В фундаментальном исследовании Wang WC, et al. [11] было убедительно продемонстрировано значение спиронолактона в уменьшении воспаления и фиброза миокарда у мышей с аутоиммунным миокардитом.

Спиронолактон за счет ингибирования воспалительных цитокинов и ММП у пациентов с ХСН улучшал чувствительность клеток к инсулину [12]. Современные представления о фармакологических эффектах спиронолактона доказывают его способность ингибировать провоспалительные и профибротические эффекты альдостерона.

При лечении спиронолактоном наблюдается достоверное уменьшение соотношения ММП-9/ТИМП-1, что свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования.

Заключение

Полученные результаты подтверждают значимое снижение активности системы ММП через 6 мес. лечения спиронолактоном у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, перенесших COVID-19. Описанные антифибротические эффекты спиронолактона позволяют рекомендовать использование данного препарата у этой категории больных для уменьшения негативного влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Литература/References

1. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
2. Chazova IE, Mironova OI. COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2020;92(9):4-7. (In Russ.) Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020;92(9):4-7. doi:10.26442/00403660.2020.09.000742.
3. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. Mol Endocrinol. 2013;27:2028-40. doi:10.1210/me.2013-109.
4. Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: Bromhexine and Spirinolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). Kardiologiya. 2020;60(11):4-15. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин и Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4-15. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1440.
5. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. FrontMed (Lausanne). 2020;7:453. doi:10.3389/fmed.2020.00453.
6. Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. The role of matrix metalloproteinase 9 in left ventricular myocardial remodeling. Russian Medical Journal 2020;10:17-9. (In Russ.) Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. Русский Медицинский Журнал. 2020;10:17-9. EDN JTSHDD.

7. Li MJ, Huang CX, Okello E, Yanhong T, et al. Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Can J Cardiol.* 2009 Sep;25(9):523-6. doi:10.1016/s0828-282x(09)70138-2.
8. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
9. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 2: Correction of Myocardial Systolic Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(2):170-5. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 2: коррекция изменений сократительной функции миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(2):170-5. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-14.
10. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm.* 2020;17(9):1463-71. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
11. Wang WK, Wang B, Cao XH, et al. Spironolactone alleviates myocardial fibrosis via inhibition of Ets-1 in mice with experimental autoimmune myocarditis. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):369. doi:10.3892/etm.2022.11296.
12. Ogino K, Kinugasa Y, Kato M, et al. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):398-403. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.039.

Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра)

Гусейнова Э. Т., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю.

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

Цель. Определение приверженности к медикаментозной терапии и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) через год наблюдения в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

Материал и методы. Проведен анализ СССР в рамках проспективного наблюдательного исследования COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry). В исследование включены 72 пациента с ХСН, верифицированной согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 группы: приверженные к лечению и неприверженные. Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии и приверженности к конкретным препаратам проводилась с помощью оригинального опросника "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии". Исследование включало 2 визита: включение в исследование и визит через 1 год наблюдения. Через год наблюдения был выполнен сравнительный анализ двух групп по достижению первичной комбинированной конечной точки (ПККТ): смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, декомпенсация ХСН с госпитализацией и без госпитализации.

Результаты. Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ выживаемости через год показал, что среднее время наступления ПККТ составило 10,2 (95% доверительный интервал: 9,5-10,8) мес. Выявлена статистически значимая связь между возникновением ПККТ и приверженностью к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента/блокаторам рецепторов ангиотензина ($p=0,001$), неподтвержденная для бета-адреноблока-

торов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p=0,338$ и $p=0,335$, соответственно). Риск возникновения ПККТ был в 3,6 раз выше у неприверженных больных в сравнении с приверженными — отношение рисков 3,6, 95% доверительный интервал 1,5-8,5 ($p=0,003$).

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между не приверженностью к лечению и частотой СССР, риск которых возрастает в 3,6 раза у неприверженных больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН.

Ключевые слова: приверженность к лечению, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые события, регистр.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/08-2022

Рецензия получена 01/09-2022

Принята к публикации 26/09-2022



Для цитирования: Гусейнова Э. Т., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3389. doi:10.15829/1728-8800-2022-3389. EDN RUPAEK

Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry

Guseinova E. T., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To determine the adherence to drug therapy and the prevalence of cardiovascular events (CVEs) in patients with heart failure (HF) after a 1-year follow-up in a specialized cardiology unit of a research center.

Material and methods. CVEs were analyzed within the prospective observational study COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry). The study included

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.guseinova@mail.ru

[Гусейнова Э. Т. — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-3908-5497, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Толпыгина С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

72 patients with HF, verified according to clinical guidelines. Patients were divided into 2 groups: adherent and non-adherent to treatment. Overall adherence to therapy and adherence to specific drugs were assessed using the original National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy Adherence Scale. The study included 2 visits: inclusion in the study and a visit after 1-year follow-up. After a 1-year follow-up, a comparative analysis of the two groups was performed to achieve the primary composite endpoint: death, acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, decompensated HF with and without hospitalization.

Results. A Kaplan-Meier analysis of 1-year survival showed that the mean time to onset of primary composite endpoint was 10,2 (95% confidence interval: 9,5-10,8) months. A significant relationship was found between the occurrence of composite endpoint and adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers ($p=0,001$), which was not confirmed for beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists ($p=0,338$ and $p=0,335$, respectively). The risk of composite endpoint was 3,6 times higher in non-adherent patients than in adherent patients (hazard ratio, 3,6; 95% confidence interval, 1,5-8,5 ($p=0,003$)).

Conclusion. A significant relationship was found between non-adherence to treatment and the incidence of CVEs, the risk of which increases by 3,6 times in non-adherent patients compared with adherent patients with HF.

Keywords: compliance, chronic heart failure, cardiovascular events, registry.

Relationships and Activities: none.

Guseinova E. T.* ORCID: 0000-0003-3908-5497, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Corresponding author: e.guseinova@mail.ru

Received: 14/08-2022

Revision Received: 01/09-2022

Accepted: 26/09-2022

For citation: Guseinova E. T., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3389. doi:10.15829/1728-8800-2022-3389. EDN RUPAEK

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ССС — сердечно-сосудистое(-ые) событие(-я), ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокаторы, NYHA — New-York Heart Association, COMPLIANCE — Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Большое количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не привержены к медикаментозной терапии.
- Неприверженность пациентов с ХСН к терапии отрицательно сказывается на сердечно-сосудистых событиях в данной когорте больных.

Что добавляют результаты исследования?

- В рамках регистра показано, что частота сердечно-сосудистых событий возрастает в 3,6 раза у неприверженных к лечению больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН.
- Необходимо разрабатывать клинически доступные методы повышения приверженности к лекарственной терапии.
- Отдельно показана общая приверженность к медикаментозной терапии и приверженность к отдельным препаратам.

Key messages

What is already known about the subject?

- A large number of patients with heart failure (HF) are not adherent to drug therapy.
- Non-compliance of patients with HF negatively affects cardiovascular events in this cohort of patients.

What might this study add?

- Within the registry, the incidence of cardiovascular events increases by 3,6 times in non-adherent patients compared with adherent patients with HF.
- It is necessary to develop methods to improve adherence to drug therapy.
- Separately, general adherence to medical therapy and adherence to individual drugs are shown.

Введение

Сохраняющиеся высокие показатели смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (по данным Фремингемского исследования, исследования ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных с ХСН в реальной практике)-Госпиталь-ХСН [1-3] требуют максимальной реализации на практике данных дока-

зательной медицины, отраженных в современных клинических рекомендациях. Одним из барьеров к этому является невысокая приверженность больных к назначенному лечению. В многочисленных крупных исследованиях, таких как BIOSTAT-CHF (The BIOlogical Study of Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), HART (Heart Failure Adherence and Retention Trial) [1, 4], изучалось влия-

ние приверженности на исходы заболевания, однако разные протоколы и разные методы оценки приверженности дали неоднозначные результаты. Это диктует необходимость дальнейшего изучения приверженности к препаратам с доказанным влиянием на прогноз ХСН.

В 2019г началось исследование COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry; NCT04262583), одной из задач которого была оценка у пациентов с ХСН приверженности к медикаментозной терапии и факторов, влияющих на нее [5]. Сложность вопроса приверженности показала, что необходимы работы по улучшению как общей приверженности к терапии, так и к конкретным лекарственным препаратам.

Цель настоящей работы — определение приверженности к медикаментозной терапии и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ХСН через год наблюдения в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

Материал и методы

Исследование COMPLIANCE проводилось на базе амбулаторного проспективного регистра ПРОФИЛЬ [6]. Протокол исследования был описан ранее [5]. В исследование включались больные с верифицированной ХСН,

обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в период с 01.12.2019 по 31.12.2020гг.

Критерии включения:

- ХСН с фракцией выброса (ФВ) <50%,
- повышенный уровень BNP (мозгового натрийуретического пептида) или NT-proBNP (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида) (BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл).

Критерии не включения:

- ФВ ≥50%,
- отсутствие контакта с больным (невозможность связаться с ним),
- отказ от подписания информированного согласия.

Клиническая характеристика тяжести клинической картины ХСН представлена в таблице 1. Согласно протоколу исследования, было запланировано 2 обязательных визита (включение в исследование и 1 год наблюдения), во время которых проводилась оценка общей приверженности к медикаментозной терапии и приверженности к конкретным лекарственным препаратам. Общую приверженность к медикаментозной терапии оценивали с помощью оригинального опросника "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии" (НОДФ) [7], который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН. Во время визита включения также проводилась коррекция терапии согласно действующим клиническим рекомендациям [8]. На протяжении года не было запланировано визитов: пациенты при необходимости могли самостоятельно обратиться к лечащему врачу как в специализированном подразделении научно-исследовательского центра, так и в поликлинике по месту жительства.

Пациенты были разделены на 2 группы: приверженные к лечению, которые набрали по Шкале приверженности НОДФ 0 баллов, т.е. полностью соблюдали врачебные назначения (n=34), и неприверженные, набравшие ≥1 балла, т.е. нарушали по каким-либо причинам рекомендации врача (n=38). Через год наблюдения был выполнено сравнение двух групп по достижению компонентов первичной комбинированной конечной точки (ПККТ), которая включала: смерть, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), декомпенсацию ХСН с госпитализацией и без госпитализации. Верификация декомпенсации ХСН без госпитализации проводилась при появлении новых симптомов ХСН, ухудшении функционального класса (ФК) ХСН с необходимостью коррекции терапии, в т.ч. с добавлением диуретика.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (IBM, США). Сравнительный анализ выполнялся с помощью известных критериев значимости: точный критерий Фишера, Манна-Уитни, χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка выживаемости была проведена с помощью построения кривых Каплана-Мейера. Анализ выживаемости с оценкой связи приверженности к медикаментозному лечению ХСН с риском развития первичных конечных точек был выполнен с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1

Тяжесть и стадия ХСН по NYHA и Василенко-Стражеско, а также их симптомы (n=72)

Симптомы:	n (%)
Одышка	62 (86)
Ортопноэ	30 (42)
Пароксизмальная ночная одышка	35 (49)
Усталость	62 (86)
Утомляемость	65 (90)
Увеличение времени восстановления после нагрузки	58 (81)
Отек лодыжек	52 (72)
Тяжесть ХСН (ФК по NYHA)	
I ФК	6 (8)
II ФК	38 (53)
III ФК	38 (39)
Стадия по Василенко-Стражеско	
1 стадия	5 (7)
2а стадия	50 (69)
2б стадия	17 (24)
ФВ по Симпсону	
ФВ <40%	30 (42)
ФВ 40-49%	48 (67)

Примечание: ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New-York Heart Association.

Таблица 2

Клиническая характеристика приверженных и неприверженных пациентов с ХСН (n=72)

Характеристики	Приверженные пациенты, n=34 (%)	Неприверженные пациенты, n=38 (%)	p
Пол			
Мужчины	25 (74)	26 (68)	0,71
Женщины	9 (26)	12 (32)	0,71
Курение	6 (18)	8 (21)	0,38
АГ	31 (91)	33 (86)	0,56
СД	9 (26)	10 (26)	0,98
ФП	16 (47)	16 (42)	0,67
ОИМ в анамнезе	24 (71)	16 (42)	0,02*
ЧКВ в анамнезе	15 (44)	10 (26)	0,11
АКШ в анамнезе	2 (6)	5 (13)	0,29
Сформированная аневризма ЛЖ	4 (12)	4 (11)	0,86
ХОБЛ	6 (18)	13 (34)	0,16
ЖЭ и НЖЭ (>10000 в сут.)	2 (6)	3 (8)	0,11
Заболевание щитовидной железы, требующее медикаментозной терапии	3 (9)	6 (16)	0,37

Примечание: * — статистически значимое различие. АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

ПККТ в зависимости от общей приверженности пациентов на визите включения

ПККТ	Приверженные, n=34	Неприверженные, n=38
Смерть	2	4
ИМ	-	1
ОНМК	1	1
ХСН без госпитализации	-	4
ХСН с госпитализацией	3	11
Всего:	6	21

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

Опубликованная ранее клиническая характеристика свидетельствует о высокой коморбидности у включенных в исследование больных с ХСН [9]. В таблице 2 представлены клинические показатели приверженных и неприверженных пациентов с ХСН.

Спустя год наблюдения отклик составил 93%, 5 пациентов отказались от контакта по разным причинам, их данные не вошли в окончательный анализ. В течение года умерло 6 (8%) человек, 2 (3%) перенесли ОНМК, 14 (19%) пациентов были госпитализированы с декомпенсацией ХСН, у одного развился острый коронарный синдром без подъема ST с последующим стентированием коронарных артерий, четверо обращались за амбулаторной помощью в связи с декомпенсацией ХСН с последующей коррекцией терапии. В таблице 3 представлены зарегистрированные компоненты ПККТ у при-

верженных и неприверженных пациентов. В целом, ССС было больше, чем ПККТ, учитывающих только первое событие: 11 пациентов перенесли ≥ 2 ССС за год наблюдения: 11 человек обращались неоднократно с декомпенсацией ХСН, 4 пациента были госпитализированы дважды.

В рамках работы проведен анализ возникновения ПККТ в зависимости от ФВ. С помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса выявлены незначительные (на уровне тенденции, $p=0,09$), различия по уровню выживаемости в группах пациентов с промежуточной и низкой ФВ.

Проведенный анализ выживаемости через год с помощью метода Каплана-Мейера, показал, что среднее время наступления ПККТ составило 10,2 мес. (95% ДИ: 9,5-0,8). С помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса выявлены статистически значимые различия по уровню выживаемости в группах приверженных и неприверженных больных

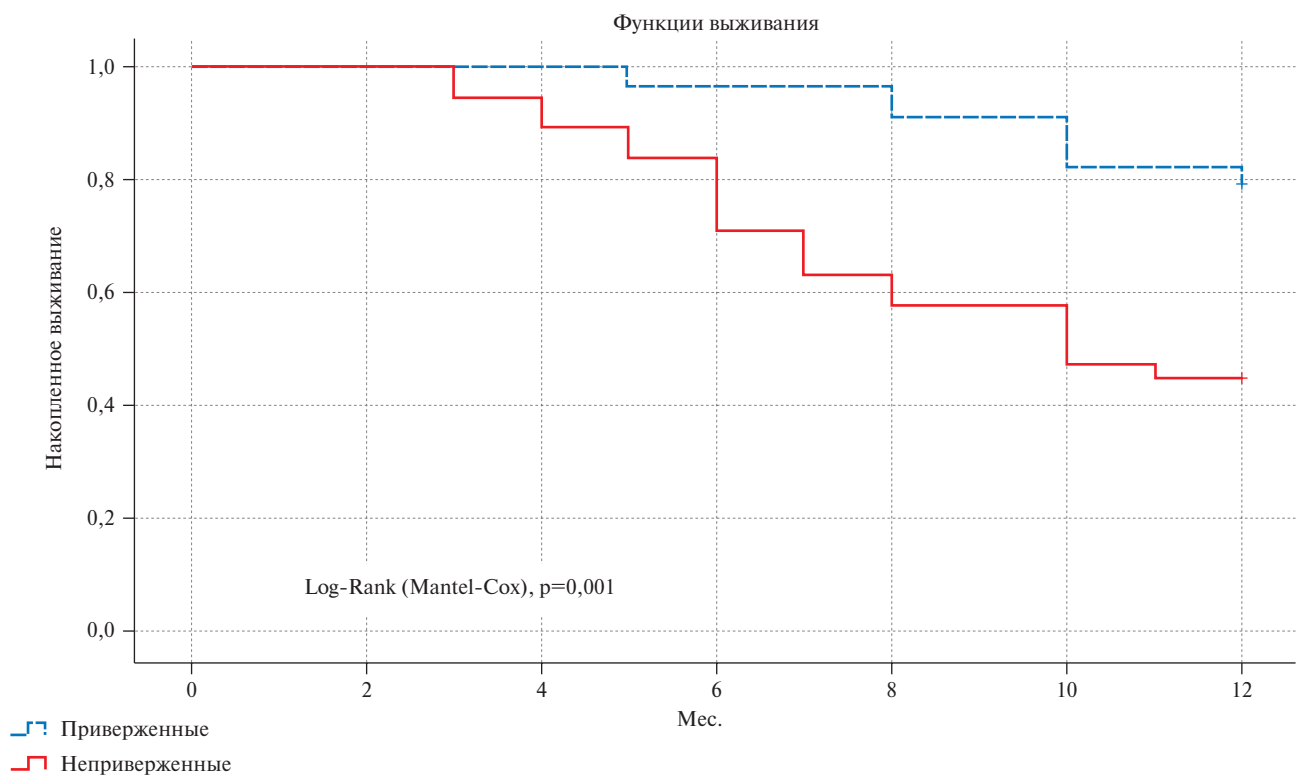


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для групп приверженных и неприверженных к лечению больных с ХСН.

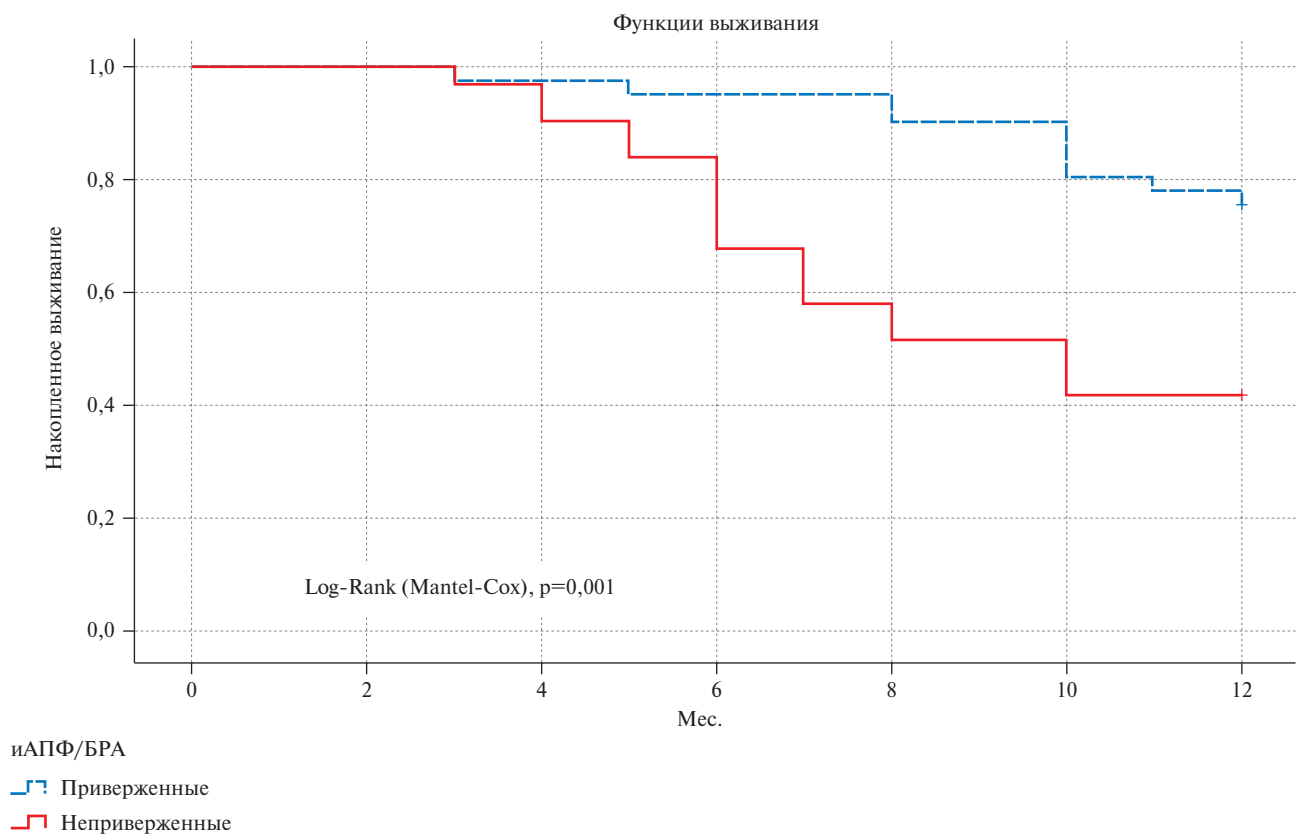


Рис. 2 Сравнительный анализ выживаемости (лог-ранк критерий) в зависимости от приверженности к терапии иАПФ/БРА.
Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

($p=0,001$). Средний срок возникновения ПККТ для приверженной группы составил $11,5 \pm 0,3$ мес., для неприверженной — $9,1 \pm 0,5$ мес. (рисунок 1).

Анализ связи между частотой ССС и приемом лекарственных препаратов основных групп (т.е. приверженных и неприверженных пациентов), применяемых при лечении ХСН, выявил статистически значимую ассоциацию только для терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА) (рисунок 2). Среднее время наступления события для неприверженных терапии иАПФ/БРА пациентов составило 8,8 мес. (95% ДИ: 7,6-9,9), для приверженных — 11,1 мес. (95% ДИ: 10,5-11,8). Статистически значимой связи приверженности к бета-адреноблокаторам (β -АБ) и антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМКР) обнаружено не было ($p=0,338$ и $p=0,335$, соответственно). В регрессионной модели Кокса была продемонстрирована связь увеличения риска возникновения ПККТ с общей неприверженностью к терапии — ОР 3,6, 95% ДИ: 1,5-8,5 ($p=0,003$).

Обсуждение

Вопросы связи приверженности к лечению пациентов с ХСН с риском ССС остаются дискуссионными и до конца не раскрытыми. В систематическом метаанализе, включающем 57 исследований, было продемонстрировано, что приверженность к терапии снижает риск летального исхода среди пациентов с ХСН (отношение шансов, ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,81-0,99), а также уменьшает вероятность повторной госпитализации (ОШ 0,79, 95% ДИ: 0,71-0,89) [10]. В исследовании приверженности к терапии, оцениваемой методом PDC (proportion of days covered), т.е. количество дней, покрытых выдачей рецептов, у пациентов с ХСН со сниженной ФВ было выявлено снижение частоты повторных госпитализаций (ОШ: 0,98, 95% ДИ: 0,97-0,99) и смерти (ОШ: 0,96, 95% ДИ: 0,94-0,97) через 1 год. Неприверженность к терапии иАПФ/БРА и β -АБ ассоциировалась с повышенным риском конечной точки — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,09-1,95 ($p=0,008$) и ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,12-1,96 ($p=0,006$), соответственно [11]. Адаптированный опросник Шкала приверженности НОДФ позволяет оценить как общую приверженность к терапии, так и приверженность к конкретным лекарственным препаратам.

В исследовании, проведенном в Саратове, включающем пациентов с ХСН, активное наблюдение ("Школа больных ХСН", индивидуальные занятия по 30 мин, телефонные контакты и др.) не повлияло на риск развития повторного ИМ при сравнении с контрольной группой ($p=0,21$). Однако вероятность летального исхода в группе с активным вмешательством, способствующим улучшению приверженности, к третьему году наблюдения

была значимо меньше ($p=0,04$), чем у больных при стандартном ведении [12]. В проведенном нами исследовании также показана значимая связь между неприверженностью к терапии и увеличением риска ССС. В отличие от исследования саратовских авторов, исследование COMPLIANCE не включало группу вмешательства и было выполнено на базе регистра, что приближает его к реальной клинической практике врача [13].

В рамках исследования BIOSTAT-CHF также проводилась оценка исходов в зависимости от приверженности к медикаментозному лечению. Приверженность оценивалась по содержанию изучаемых препаратов в моче. Неприверженность к терапии иАПФ/БРА и β -АБ ассоциировалось с повышенным риском ПККТ — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,09-1,95 ($p=0,008$) и ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,12-1,96 ($p=0,006$), соответственно. Следует отметить, что в исследовании не было выявлено значимой связи между неприверженностью к АМКР и возникновением конечной точки [4]. Полученные результаты согласуются с данными проведенного ранее исследования и демонстрируют риск возникновения ССС, что, собственно, согласуется с целью работы и безусловно является ее ценностью. Следует подчеркнуть, что в практике врача применение лабораторных методов оценки приверженности невозможно, в то время как в настоящем исследовании использовался опросник, что позволяет врачу на приеме косвенным методом оценить приверженность к лечению.

Ограничения исследования. Исследование COMPLIANCE было выполнено на относительно небольшой группе больных амбулаторного проспективного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ПРОФИЛЬ). Личный контакт с каждым больным позволил повысить точность получаемых результатов и компенсировать относительно малочисленность обследуемой когорты.

Заключение

Несмотря на усилия системы здравоохранения по улучшению доступности медицинской помощи и ее качества, очевидно недостаточное внимание вопросу приверженности к лечению. Согласно полученным нами данным, выявлена статистически значимая связь между неприверженностью к лечению и частотой ССС, риск которых возрастает в 3,6 раза у неприверженных больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН. Все это указывает на необходимость разработки клинически доступных методов повышения приверженности к лекарственной терапии.

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

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/15604071-2016-8-7-13.
2. Mahmooda SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
3. Calvin JE, Shanbhag S, Avery E, et al. Adherence to evidence-based guidelines for heart failure in physicians and their patients: lessons from the Heart Failure Adherence Retention Trial (HART). Congest Heart Fail. 2012;18(2):73-8. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00263.x.
4. Gupta P, Voors AA, Patel P, et al. Non-adherence to heart failure medications predicts clinical outcomes: assessment in a single spot urine sample by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (results of a prospective multicentre study). Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1182-90. doi:10.1002/ehf.2160.
5. Martsevich SY, Guseynova ET, Kutishenko NP, et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):571-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гусейнова Э. Т., Кутишенко Н. П. и др. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(4):571-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-11.
6. Martsevich SY, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):133-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гайсенко О. В., Трипкош С. Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):133-8. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
7. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):576-83. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):576-83. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
9. Guseynova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):738-42. (In Russ.) Гусейнова Э. Т., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):738-42. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-10.
10. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2016;17(5):e002606. doi:10.1161/JAHA.115.002606.
11. Carnicelli AP, Li Z, Greiner MA, Lippmann SJ, et al. Sacubitril/Valsartan Adherence and Postdischarge Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2021 Dec;9(12):876-86. doi:10.1016/j.jchf.2021.06.018.
12. Rebrov AP, Kosheleva NA. Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three-year follow up). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(3):275-87. (In Russ.) Ребров А. П., Кошелева Н. А. Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(3):275-87. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-3-275-287.
13. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.

Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области

Анциферова А. А.¹, Концевая А. В.¹, Муканеева Д. К.¹, Попович М. В.¹, Гамбарян М. Г.¹, Пустеленин А. В.¹, Глуховская С. В.², Левина И. А.², Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБПОУ "Свердловский областной медицинский колледж". Екатеринбург, Россия

Цель. Проанализировать физическую и ценовую доступность точек по продаже алкоголя и табака с помощью разработанного ФГБУ "НИИЦ ТПМ" Минздрава России специализированного программного обеспечения в пилотном субъекте РФ — Свердловской области.

Материал и методы. Экспертами ФГБУ "НИИЦ ТПМ" Минздрава России впервые проведено пилотное исследование по оценке фактического состояния инфраструктуры отдельного субъекта РФ (Свердловской области). Объектами исследования стали элементы городской инфраструктуры, в которых осуществляется продажа алкогольной и табачной продукции. Для проведения оценки существующей инфраструктуры было разработано специальное программное обеспечение с использованием карт Open Street Map, обеспечивающее выполнение задач по сбору данных. Сбор данных об инфраструктуре в рамках пилотного исследования проходил с января по март 2022 г.

Результаты. Всего число точек продажи табака составляет 299, большинство из них находятся в супермаркетах (82,6%, $n=247$). На долю отдельных точек продажи табака приходится 13,7% ($n=41$). В 247 (69%) из 357 супермаркетов имеются отделы продажи табака. Средняя наименьшая цена пачки сигарет составляет $121,6 \pm 15,7$ руб. (минимальная — 30 руб., максимальная — 207 руб.). В 27 (10,9%) из 247 супермаркетов, расположенных на расстоянии <100 м от образовательных учреждений, имеется в продаже табачная продукция. Минимальное расстояние составляет 64 м. Всего точек продажи алкоголя — 449, большинство из них находятся в супермаркетах — 57,0% ($n=256$). На долю отдельных точек продажи алкоголя приходится 40,8% ($n=183$). В 256 (71,7%) из 357 супермаркетов имеются отделы продажи алкоголя. Из 158 отдельных точек по продаже алкоголя водка доступна в продаже в 101 (63%), вино доступно в 112 (68,3%) из 162 точек, пиво — 112 (68,3%) из 164 точек, алкогольные коктейли в 71 (45,2%) из 157 точек. Средняя наименьшая отпускная цена водки составляет — $255,9 \pm 62,2$ руб. (минимальная — 230 руб.), вина — $180,2 \pm 89,3$ руб. (минимальная — 110 руб.), пива — $51,2 \pm 15,5$ руб. (минимальная — 33 руб.), алкоголь-

ных коктейлей — $58,9 \pm 15,4$ руб. (минимальная — 37 руб.). На расстоянии <100 м от образовательных учреждений располагается 27 (10,5%) из 256 супермаркетов, в которых имеется отдел алкогольной продукции (минимальное расстояние — 64 м), 10 (5,4%) из 183 отдельных магазинов, специализирующихся на продаже алкоголя (минимальное расстояние — 50 м).

Заключение. Результаты, полученные при помощи разработанного инструмента оценки инфраструктуры, могут быть использованы как аргументы для усиления мониторинга соблюдения законодательства и внесения изменений в действующее законодательство, ограничивающего доступность табачной и алкогольной продукции. Применение разработанного инструмента позволит использовать фактические данные для принятия обоснованных решений при разработке и внедрении программ укрепления общественного здоровья на муниципальном уровне.

Ключевые слова: городское планирование, среда проживания, общественное здоровье, алкоголь, табак.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/08-2022

Рецензия получена 21/09-2022

Принята к публикации 18/10-2022



Для цитирования: Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Попович М. В., Гамбарян М. Г., Пустеленин А. В., Глуховская С. В., Левина И. А., Драпкина О. М. Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3395. doi:10.15829/1728-8800-2022-3395. EDN RBRJXD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: antsiferovaaleksandra@mail.ru

[Анциферова А. А. — м.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Муканеева Д. К. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Попович М. В. — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0001-7113-1735, Гамбарян М. Г. — руководитель Центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Пустеленин А. В. — программист службы информационных технологий, ORCID: 0000-0003-3150-5194, Глуховская С. В. — заслуженный работник здравоохранения РФ, руководитель научно-исследовательской группы отдела развития, ORCID: 0000-0002-1534-6587, Левина И. А. — заслуженный учитель РФ, директор, ORCID: 0000-0002-1359-0703, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast

Antsiferova A. A.¹, Kontsevaya A. V.¹, Mukaneeva D. K.¹, Popovich M. V.¹, Gambaryan M. G.¹, Pustelenin A. V.¹, Glukhovskaya S. V.², Levina I. A.², Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Sverdlovsk Regional Medical College. Yekaterinburg, Russia

Aim. To analyze the availability and affordability of alcohol and tobacco outlets using the specialized software developed by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine in the pilot subject of the Russian Federation — the Sverdlovsk Oblast.

Material and methods. For the first time, experts from the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine conducted a pilot study to assess the actual state of the infrastructure of a separate subject of the Russian Federation (Sverdlovsk Oblast). The study objects were the urban infrastructure elements in which alcohol and tobacco products are sold. In order to assess the infrastructure, special software was developed using Open Street Maps to perform data collection tasks. The infrastructure data collection for the pilot study took place from January to March 2022.

Results. The total number of tobacco outlets is 299, most of which are located in supermarkets (82,6%, n=247). The share of individual tobacco outlets accounts for 13,7% (n=41). Out of 357 supermarkets, 247 (69%) have tobacco sales section. The average lowest price of a cigarette pack is 121,6±15,7 RUB (minimum — 30 RUB, maximum — 207 RUB). Twenty-seven (10,9%) of 247 supermarkets located <100 m from educational institutions carry tobacco products. The minimum distance is 64 m. There are 449 alcohol outlets in total, most of them are located in supermarkets — 57,0% (n=256). Individual alcohol outlets account for 40,8% (n=183). Out of 357 supermarkets, 256 (71,7%) have alcohol sales section. Out of 158 individual alcohol outlets, vodka is available in 101 (63%) outlets, wine — in 112 (68,3%) out of 162 outlets, beer — in 112 (68,3%) out of 164 outlets, alcoholic cocktails — in 71 (45,2%) out of 157 outlets. The average lowest selling price of vodka is 255,9±62,2 RUB (minimum — 230 RUB), wine — 180,2±89,3 RUB (minimum — 110 rubles), beer — 51,2±15,5 RUB (minimum — 33 rubles), alcoholic cocktails — 58,9±15,4 RUB (minimum — 37 rubles). In addition, 27 (10,5%) of 256 supermarkets with a liquor section (minimum distance of 64m) are located <100 m from educational institutions, as well as 10 (5,4%) out of 183 individual stores specializing in the alcohol sale (minimum distance of 50 m).

Conclusion. The results obtained with the help of the developed tool can be used as arguments for strengthening monitoring of compliance and making changes to the current legislation that restricts the availability of tobacco and alcohol products. The use of the developed tool will make it possible using evidence to make informed decisions in the development and implementation of public health programs at the municipal level.

Keywords: urban planning, living environment, public health, alcohol, tobacco.

Relationships and Activities: none.

Antsiferova A. A.* ORCID: 0000-0003-2337-2723, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Popovich M. V. ORCID: 0000-0001-7113-1735, Gambaryan M. G. ORCID: 0000-0003-4018-8645, Pustelenin A. V. ORCID: 0000-0003-3150-5194, Glukhovskaya S. V. ORCID: 0000-0002-1534-6587, Levina I. A. ORCID: 0000-0002-1359-0703, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
antsiferovaaleksandra@mail.ru

Received: 30/08-2022

Revision Received: 21/09-2022

Accepted: 18/10-2022

For citation: Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Popovich M. V., Gambaryan M. G., Pustelenin A. V., Glukhovskaya S. V., Levina I. A., Drapkina O. M. Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3395. doi:10.15829/1728-8800-2022-3395. EDN RBRJXD

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, РФ — Российская Федерация, СПО — специализированное программное обеспечение, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Введение

Риск развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в значительной степени зависит от факторов риска, в т.ч. поведенческих, на которые в свою очередь влияет среда проживания человека¹. Для обозначения этой среды был введен специальный термин — Neighborhood environment, обозначающий пространство в непосредственной близости (400 м) от места фактического проживания человека, а также инфраструктуру и социальные характеристики района, которые могут оказывать как положительное, так и негативное

воздействие на образ жизни и здоровье человека [1]. К критериям "благополучности" района можно отнести благоустроенные зеленые зоны (парки, скверы и т.п.), места для занятий спортом (велосипедные дорожки, спортивные площадки и т.п.), доступность транспортной сети, наличие продуктовых магазинов, фермерских рынков. Напротив, наличие точек по продаже алкоголя и табака на первых этажах многоквартирных домов, загрязненные улицы, пешеходные дорожки неудовлетворительного качества, отсутствие освещения свидетельствуют о "неблагополучности" района [2-4].

Плотность точек продажи алкоголя и табака в непосредственной близости от места фактического проживания повышает вероятность потребления алкогольной и табачной продукции, в т.ч. детьми и подростками [5, 6]. Потребление алкоголя и та-

¹ 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. 2021. Ссылка активна на 21.08.2022. https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/08/ukreplenie_obsh_zd.pdf.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Neighborhood environment играет важную роль в формировании образа жизни населения и динамике хронических неинфекционных заболеваний.
- Современные методы оценки инфраструктуры, помимо опросов, включают и геоинформационные технологии.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение разработанного инструмента оценки инфраструктуры позволит использовать фактические данные для принятия обоснованных решений при разработке и внедрении программ укрепления общественного здоровья на муниципальном уровне.
- Полученные результаты могут быть использованы как аргументы для усиления мониторинга соблюдения и внесения изменений в действующее законодательство, ограничивающего доступность табачной и алкогольной продукции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Neighborhood environment plays an important role in shaping the lifestyle of the population and the dynamics of noncommunicable diseases.
- Modern infrastructure assessment methods, in addition to surveys, also include geoinformation technologies.

What might this study add?

- The use of the developed infrastructure assessment tool will make it possible using evidence to make informed decisions in the development and implementation of public health programs at the municipal level.
- The results obtained can be used as arguments for strengthening monitoring of compliance and making changes to the current legislation that restricts the availability of tobacco and alcohol products.

бака ассоциировано со значительным ростом риска развития ХНИЗ, а также дорожно-транспортных происшествий и травм, включая тяжелые, приводящие к инвалидизации и смерти [4]. В Российской Федерации (РФ) реализован комплекс мер, направленных на снижение потребления алкоголя и табака, но эффективность этих мер оказывается сниженной из-за высокой плотности точек по продаже этой продукции [7, 8].

Neighborhood environment играет важную роль в формировании образа жизни населения и динамике ХНИЗ [9]. В настоящее время накоплен значительный зарубежный опыт проведения исследований по оценке влияния городской инфраструктуры на здоровье проживающего населения [10, 11]. Современные методы оценки инфраструктуры включают не только опросы, но и геоинформационные технологии. В нашей стране начаты исследования по изучению инфраструктуры на разных уровнях с использованием отечественных подходов и инструментов [12-14].

Цель — проанализировать физическую и ценовую доступность точек по продаже алкоголя и табака с помощью разработанного ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России специализированного программного обеспечения (СПО) в пилотном субъекте РФ Свердловской области.

Материал и методы

В России впервые в рамках государственного задания по разработке комплексной системы оценки единой профилактической среды для укрепления здоровья

и ведения здорового образа жизни на муниципальном/региональном уровне проведено пилотное исследование по оценке фактического состояния инфраструктуры субъекта РФ (Свердловской области). Методология исследования описана ранее [12]. В соответствии с поставленной целью по дизайну данное исследование является наблюдательным. В исследовании изучалось фактическое состояние инфраструктуры муниципалитета. Сбор данных осуществлялся методом проведения "полевых работ", порядок которых определен протоколом исследования. Объектами исследования стали элементы городской инфраструктуры. В настоящей статье представлены результаты оценки продуктовых магазинов/супермаркетов, в которых имеется отдел алкогольной продукции и табака, табачных изделий, отдельных магазинов, специализирующихся на продаже алкоголя, и отдельных магазинов, специализирующихся на продаже табака и табачных изделий, в т.ч. кальянов и продукции для кальянов.

Для проведения оценки существующей инфраструктуры было разработано СПО с использованием карт Open Street Map, обеспечивающее выполнение задач по сбору данных. В рамках создания СПО были разработаны экранные формы, печатные формы и структура базы данных при адаптации алгоритмов протокола настоящего исследования, проведено конфигурирование и выполнены необходимые настройки интерфейсов и экранных форм на аппаратных средствах сбора первичных данных, подготовлены упрощенные инструкции и проведено онлайн-обучение сотрудников подразделений по работе с СПО. СПО было разработано на основе опросника, построенного на базе картографического модуля с использованием функционала сбора данных, который позволяет при необходимости включать в опросник дополнительные модули в интересах муниципалитетов. СПО предназначено для ввода первичных данных по инфра-

Таблица 1

Характеристика муниципалитетов-участников исследования

Муниципалитеты-участники	Площадь (км ²)	Население (n)	Число респондентов ЭССЕ-РФ3 (n)
Муниципалитет № 1	27,0	152 784	320
Муниципалитет № 2	35,3	157 058	282
Муниципалитет № 3	36,0	50 000	193
Муниципалитет № 4	34,0	60 761	281
Итого:	132,3	267819	1 076

Примечание: ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, третье исследование.

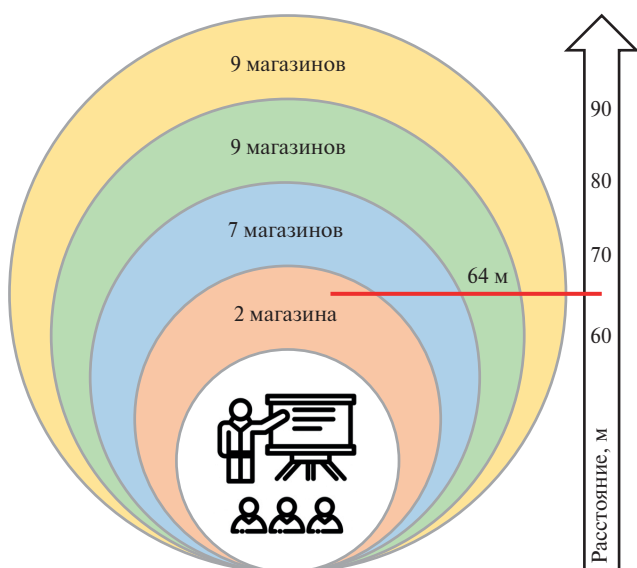


Рис. 1 Расстояние между образовательными учреждениями и продуктовыми магазинами/супермаркетами, в которых осуществляется розничная продажа табачной и алкогольной продукции.

структуре, а также для предоставления исследователям инструментов для проведения дальнейшего анализа полученных данных.

Расстояние между детскими образовательными учреждениями (детские сады, школы, лицеи, гимназии, школы-интернаты) и точками по продаже алкогольной и табачной продукции было измерено путем геокодирования (преобразования адреса в координаты широты и долготы). Сбор данных об инфраструктуре пилотного исследования проходил с января по март 2022г.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 20 (IBM, США) с использованием пакета стандартных статистических программ. Применены стандартные методы описательной статистики: номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях.

Результаты

В пилотном исследовании по оценке фактического состояния инфраструктуры субъекта РФ были отобраны 4 муниципалитета: три района г. Екатеринбурга и одно муниципальное образование Свердловской области. Краткая характеристика отобранных муниципалитетов представлена в та-

Таблица 2

Элементы инфраструктуры, осуществляющие продажу табачной и алкогольной продукции в пилотных муниципалитетах

Элементы инфраструктуры	n	%
Точки продажи табака	299	100,0
Табак отдельная точка	41	13,7
Табак торговый центр	11	3,7
Табак супермаркет	247	82,6
Точки продажи алкоголя	449	100,0
Алкоголь отдельная точка	183	40,8
Алкоголь торговый центр	10	2,2
Алкоголь супермаркет	256	57,0
Элементы розничной торговли		
Торговые центры	18	100,0
Супермаркеты	357	100,0

блице 1. В настоящей статье представлены результаты первого этапа исследования, в ходе которого изучалось фактическое состояние инфраструктуры муниципалитета. На втором этапе исследования планируется проведение анализа ассоциации элементов инфраструктуры с распространенностью факторов риска, оцененной у жителей данного муниципалитета, в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование) [15].

Точки продажи табака

В рамках исследования проводился учет точек продажи табака, включающих как отдельные точки (магазины, киоски и др.), специализирующиеся на продаже табачной продукции, так и отделы в продуктовых магазинах/супермаркетах, а также точки продажи табака в торговых центрах (таблица 2).

Общее количество точек продажи табака составляет 299, причем большинство из них находятся в супермаркетах (82,6%, n=247). На долю отдельных магазинов, специализирующихся на продаже табачной продукции, приходится 13,7% (n=41), а на долю точек продажи табака, расположенных в торговых центрах, — 3,7% (n=11). Обращает на себя

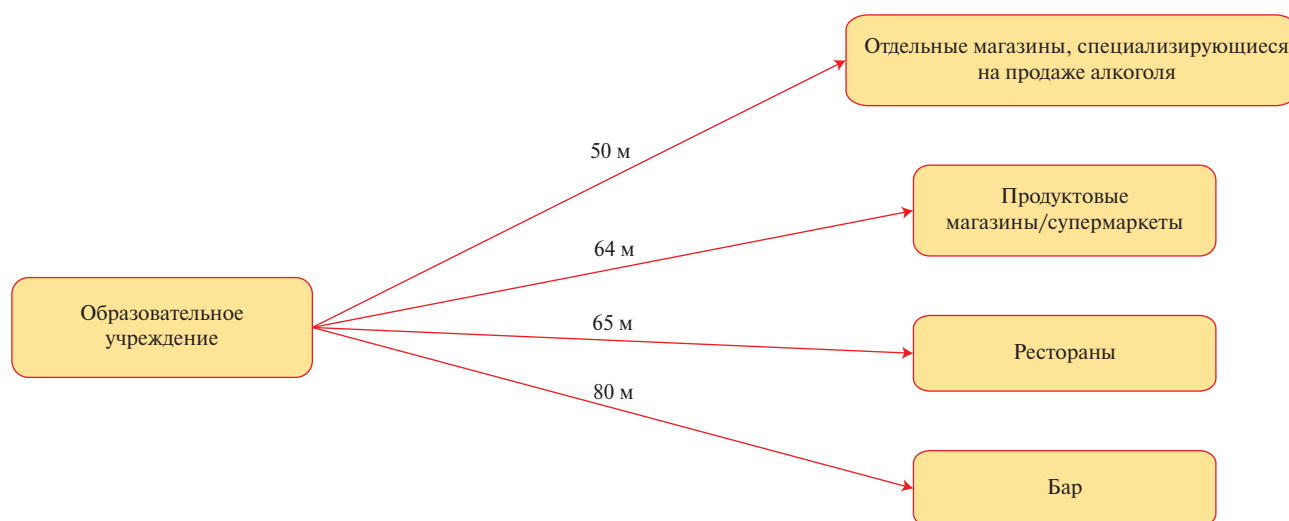


Рис. 2 Минимальное расстояние до точек продаж алкоголя в пилотном муниципалитете.

Таблица 3

Ассортимент алкогольной продукции, продаваемой в отдельных магазинах

Ассортимент	Имеется в продаже (n, %)	Минимальная цена, руб.	Средняя наименьшая цена, руб. (M±SD)
Водка 0,5 л	101 (63%)	145	253,9±63,1
Вино 0,7 л	110 (67,9%)	110	180,0±88,6
Пиво 0,3 л	112 (68,3%)	33	51,2±15,5
Алкогольные коктейли 0,3 л	71 (45,2%)	37	58,9±15,4

внимание тот факт, что из 357 продуктовых магазинов и супермаркетов в 247 (69%) имеются отделы продажи табака. В 11 (61,1%) торговых центрах из 18 доступна продажа табачной продукции.

Средняя наименьшая цена пачки сигарет, продаваемой в отдельных магазинах, составляет 121,6±15,7 руб. (минимальная — 30 руб., максимальная — 207 руб.). Отпускная цена пачки сигарет, продаваемой в супермаркетах и торговых центрах, не анализировалась, т.к. в дизайне исследования учитывался только факт наличия таких точек. Средняя потребительская цена на пачку сигарет для РФ составляет 152,1±1,7 руб., для Уральского федерального округа — 149,9±1,3 руб., для Свердловской области — 153±1,3 руб. (данные за 2022г)².

В пилотном исследовании было проанализировано расстояние между зданиями, предназначенными для оказания образовательных услуг, и точками продажи табака (рисунок 1). Согласно действующему законодательству, розничная продажа табака запрещена на расстоянии <100 м от границы территории здания, предназначенного для оказания образовательных услуг, поэтому были проанализированы точки продажи табака, расположенные ближе 100 м. В исследуемых районах не зафиксиро-

вано отдельных точек, специализирующихся на продаже табачной продукции, расположенных ближе 100 м от образовательных учреждений. В основном, продажа табачной продукции на расстоянии, меньше разрешенного в законодательстве, осуществляется путем реализации табака в продуктовых магазинах/супермаркетах. В 27 (10,9%) из 247 продуктовых магазинов/супермаркетов, расположенных на расстоянии <100 м к образовательным учреждениям, доступна в продаже табачная продукция. Минимальное расстояние составляет 64 м.

Точки продажи алкоголя

Учет точек продажи алкоголя проводился согласно алгоритму, аналогичному анализу точек продажи табака. Общее количество точек продажи алкоголя составляет 449, причем большинство из них находятся в супермаркетах (57,0%, n=256). На долю отдельных магазинов, специализирующихся на продаже алкогольных напитков, приходится 40,8% (n=183), а на долю точек продажи алкоголя, расположенных в торговых центрах — 2,2% (n=10). Обращает на себя внимание тот факт, что из 357 продуктовых магазинов и супермаркетов в 256 (71,7%) имеются отделы продажи алкогольных напитков. В 10 (55,5%) торговых центрах из 18 доступна продажа алкоголя.

В отдельных магазинах, специализирующихся на продаже алкоголя, оценивался ассортимент

² ЕМИСС единая государственная статистика. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/31448>. (21 августа 2022).

продаваемой продукции (таблица 3). Из 158 отдельных точек по продаже алкоголя водка доступна в продаже в 101 (63%), вино — в 110 (67,9%) из 162 точек, пиво — 112 (68,3%) из 164 точек, а алкогольные коктейли — в 71 (45,2%) из 157 точек. В таких магазинах средняя наименьшая отпускная цена водки составляет $255,9 \pm 62,2$ руб. (минимальная — 230 руб., максимальная — 750 руб.), вина — $180,2 \pm 89,3$ руб. (минимальная — 110 руб., максимальная — 650 руб.), пива — $51,2 \pm 15,5$ руб. (минимальная — 33 руб., максимальная — 200 руб.) и алкогольных коктейлей — $58,9 \pm 15,4$ руб. (минимальная — 37 руб., максимальная — 123 руб.). На 2022г Министерство финансов РФ установило минимальную цену на бутылку водки объемом 0,5 л на уровне 264 руб. (данный показатель для 2021г составил 243 руб.). В ходе настоящего исследования анализировали наименьшую отпускную цену бутылки водки объемом 0,5 л, которая составила 230 руб., что ниже установленного минимума по законодательству.

В действующем законодательстве не указано расстояние, на котором запрещена продажа алкогольной продукции от образовательных учреждений, а имеется формулировка, что розничная продажа алкогольной продукции запрещена на территориях, прилегающих к образовательным учреждениям, поэтому учет расстояния проводился согласно аналогичному алгоритму для точек продажи табака. На расстоянии <100 м от образовательных учреждений располагается 27 (10,5%) из 256 супермаркетов, в которых имеется отдел алкогольной продукции, 10 (5,4%) из 183 отдельно расположенных магазинов, специализирующихся на продаже алкоголя, 4 (5,9%) из 67 ресторанов, в которых осуществляется продажа алкоголя, и один бар. Минимальное расстояние от образовательных учреждений до точек продажи алкоголя представлено на рисунке 2. Минимальное расстояние от образовательного учреждения до отдельного магазина, специализирующегося на продаже алкоголя, составляет 50 м, до продуктового магазина/супермаркета — 64 м, до ресторана — 65 м, и до единственного бара, расположенного в анализируемой зоне, — 80 м.

Обсуждение

Среда проживания человека играет ключевую роль в формировании социальных и экономических детерминант здоровья. Помимо индивидуальных характеристик (уровня образования, статуса занятости и т.п.) высокая физическая и ценовая доступность табачной и алкогольной продукции непосредственно связана с повышенным риском курения и потребления алкоголя [16]. Высокая плотность точек по продаже табачной продукции ассоциирована с увеличением интенсивности курения среди взрослого населения,

ранним началом курения лиц подросткового возраста, увеличением вероятности пассивного курения, что, в свою очередь, приводит к повышению риска развития ХНИЗ, инвалидности и преждевременной смерти [4].

Согласно Федеральному закону РФ от 23.02.2013 № 15-ФЗ, розничная продажа табака запрещена в торговых объектах, не являющихся магазинами или павильонами, как самостоятельными точками продаж табака, которых в исследуемых муниципалитетах 13,7%. Необходим мониторинг незаконных точек продаж и их регулирование в соответствии с законом. Также запрещена розничная продажа табачной продукции на территории и в помещениях, предназначенных для оказания образовательных услуг, а также на расстоянии <100 м по прямой линии без учета искусственных и естественных преград от ближайшей точки, граничащей с территорией, предназначенной для оказания образовательных услуг. В ходе настоящего исследования расстояние от точек продажи табака определялось путем измерения расстояния между координатами детских учебных учреждений и точек продажи табачной продукции. Мы не учитывали территорию при учебном заведении, а включали в анализ координаты непосредственно самого строения. Таким образом, при учете расстояния территории вокруг строения количество точек продажи табака в пилотных регионах увеличится. В настоящем исследовании не выявлено ни одной отдельной точки по продаже табачной продукции в радиусе 100 м от образовательных учреждений, однако в 11% супермаркетов, расположенных в анализируемой зоне, продажа табака осуществлялась. Необходимо уточнение законодательной нормы на запрет продажи табака в супермаркетах на расстоянии 100 м от образовательных учреждений по аналогии с отдельными точками по продаже табака, что будет способствовать снижению распространенности курения среди наиболее уязвимой группы населения — подростков.

Высокая плотность точек по продаже алкогольной продукции ассоциирована с повышенным риском развития ХНИЗ, травматизма, увеличением дорожно-транспортных происшествий. Согласно Федеральному закону РФ от 22.11.1995 № 171-ФЗ, розничная продажа алкогольной продукции на территориях, прилегающих к зданиям, строениям, сооружениям, помещениям, находящимся во владении и/или пользовании образовательных организаций, запрещена. В законе не разъяснено, что именно относится к образовательным организациям. Можно предположить, что речь идет о детских садах, школах, лицеях и т.п. Правомерно ли отнести курсы иностранных языков для детей или детские танцевальные студии к образовательным организациям? Ведь зачастую такие специализирован-

ные организации открываются на первых этажах многоквартирных домов или в торговых центрах. Требуется ли это закрытие точек по продаже алкогольной продукции на "прилегающей" территории? В ходе настоящего исследования мы рассматривали расположение точек продажи алкоголя на территории <100 м от образовательных организаций (допущение исследования). Каждый пятый супермаркет, в котором имеется алкогольный отдел, располагается к образовательным учреждениям ближе 100 м, отдельный магазин, специализирующийся на продаже алкоголя, располагается на расстоянии 50 м от образовательного учреждения. Все вышеперечисленное свидетельствует о высокой физической доступности алкогольной продукции. Такие результаты, вероятнее всего, получены из-за отсутствия четких формулировок в законодательстве, поэтому необходимо конкретизировать виды образовательных учреждений и указать расстояние, на котором запрещена реализация алкогольной продукции в метрах.

В Республике Саха (Якутия) в соответствии с Федеральным законом РФ от 22.11.1995 № 171-ФЗ действует постановление № 118п от 06.05.2022 "Об определении границ прилегающих территорий, на которых не допускается розничная продажа алкогольной продукции и розничная продажа алкогольной продукции при оказании услуг общественного питания на территории городского округа "город Якутск"³. В постановлении определен перечень зданий, строений, сооружений и т.п., на прилегающих территориях которых не допускается розничная продажа алкогольной продукции. Согласно постановлению, расстояние до школ с 01.09.2022 должно составлять ≥300 м, до детских садов, спортивных объектов, объектов транспорта и здравоохранения — до 200 м. Это на 100 метров больше, чем было раньше. До многоквартирных домов — 50 метров. При этом расстояние высчитывается по радиусу, а не по пешей доступности, как ранее. Исходя из новых требований, точки продажи алкогольной продукции, находящиеся ближе установленных расстояний, должны прекратить продажу алкоголя.

Законодательство в сфере охраны здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака как в мире, так и в РФ обширно. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в качестве оптимального по затратам решения для снижения количества курящего населения мира рекомендует повысить акцизы и цены

на табачные изделия⁴. Ценовые и налоговые меры, направленные на сокращение спроса на табачные изделия, в первую очередь, нацелены на снижение доступности табачной продукции для населения. На территории РФ меры государственного воздействия на уровень цен табачной продукции осуществляются посредством установления минимальных розничных цен табачной промышленности.

Согласно Федеральному закону РФ от 23.02.2013 № 15-ФЗ "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака", минимальная розничная цена табачной продукции представляет собой цену, ниже которой пачка табачных изделий не может быть реализована потребителям. Единая минимальная цена табачной продукции рассчитывается на основе минимального значения ставки акциза на пачку табачной продукции и ставки налога на добавленную стоимость, установленной Налоговым кодексом РФ. По данным ВОЗ, доля совокупного налога от потребительской цены пачки сигарет самой продаваемой марки в России в 2020г составила 56,05%, а цена пачки самой продаваемой марки сигарет составила 158 руб.⁵ Впервые после планомерного ежегодного роста, начиная с 2008г, в 2020г доля совокупного налога от потребительской цены пачки сигарет самой продаваемой марки была ниже (на 1,72%) по сравнению с предыдущим показателем 2018г, хотя цена пачки выросла на 33 руб. Очевидно, что рост цен произошел не в результате повышения налога, а по другим причинам, например, инфляции, и в угоду продавцам табака. Налог на табачную продукцию в РФ не соответствует требованиям политики ВОЗ в области налогов и цен на табачные изделия: повышения акциза на сигареты до 75%, что позволило бы сократить распространенность потребления табака на 27,7%, в частности, за счет сокращения числа новых потенциальных курильщиков среди молодежи [17]. Министерством сельского хозяйства РФ рассчитано значение единой минимальной цены табачной продукции в размере 112 руб. на период с 01.01. по 31.12.2022г (данный показатель для 2021г составил 108 руб.). Для снижения ценовой доступности табачной продукции ежегодное увеличение акцизов на эту продукцию должно быть более выраженным, а налогово-ценовая политика — более жесткой. До сих пор актуальной задачей остается мониторинг и оценка мер, направленных на сокращение распространен-

³ Постановлении № 118п от 06 мая 2022г "Об определении границ прилегающих территорий, на которых не допускается розничная продажа алкогольной продукции и розничная продажа алкогольной продукции при оказании услуг общественного питания на территории городского округа "город Якутск". URL: <https://yakutskcity.ru/administration/dokumenty/137904/>.

⁴ Борьба с неинфекционными заболеваниями: решения, оптимальные по затратам, и другие рекомендуемые мероприятия по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. ВОЗ, 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259464>. (21 августа 2022).

⁵ WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-HPR-TFI-2021.9.1>. (21 августа 2022).

ности курения среди населения, и снижения заболеваемости и смертности от заболеваний, связанных с потреблением табака [18]. В ходе настоящего исследования выявлено, что минимальная отпускная стоимость пачки сигарет составила 30 руб. Таким образом, рекомендован мониторинг реализации данной меры на территории исследуемых районов пилотного региона и рекомендации по ее регулированию.

Аналогично с повышением акцизов на табачную продукцию ВОЗ рекомендует повысить акцизы на алкогольную продукцию для снижения вредного употребления алкоголя. По данным Федеральной службы государственной статистики, средняя потребительская цена на объединенную группу "водка, коньяк объемом 1 л" для РФ составляет $964,0 \pm 2,2$ руб., Уральского федерального округа — $935 \pm 4,1$ руб., Свердловской области — $878,8 \pm 8,1$ руб., для группы алкогольных напитков "вино сухое, полусухое, игристое объемом 1 л" — $426,0 \pm 5,1$ руб., $393,8 \pm 2,4$ руб., $372 \pm 2,5$ руб. и для "пиво объемом 1 л" — $164,0 \pm 1,0$ руб., $150,7 \pm 0,9$ руб., $141,5 \pm 1,5$ руб., соответственно. Учитывая разные объемы алкогольной продукции — по данным Единой межведомственной информационно-статистической системы, (ЕМИСС), цены указаны на 1 л для всех вышеописанных групп, а в настоящем исследовании цены указаны на алкогольную продукцию следующих объемов: водка 0,5 л, вино 0,7 л, пиво 0,3 л), — сравнивать цены не совсем корректно, однако мы не могли не обратить внимание, что, даже с поправкой на объем в исследуемом регионе средняя наименьшая цена значительно ниже средней потребительской цены как для области, округа, так и для страны в целом. Настораживает то, что в некоторых магазинах минимальная цена на бутылку пива 0,5 л составляет 33 руб., 34 руб., 37 руб., что эквивалентно или иногда даже меньше, чем стоимость бутылки воды такого же объема. В 82% отдельных магазинов, специализирующихся на продаже алкоголя, отпускная цена на бутылку водки объемом 0,5 л. была ниже установленной минимальной цены. Ценовая доступность алкогольной продукции в исследуемых районах высока, отмечается несоблюдение действующего законодательства, что, безусловно, требует коррекции.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании проанализировано расстояние между образовательными учреждениями и точками продажи

алкоголя. Поскольку, согласно Федеральному Закону РФ от 22.11.1995 № 171-ФЗ, продажа алкоголя запрещена на территориях, прилегающих к образовательным учреждениям, авторы решили проанализировать расстояние 100 м от образовательных учреждений. К образовательным учреждениям авторы отнесли школы, лицеи, гимназии, детские сады и школы-интернаты. Во время проведения "полевых работ" группа исследователей в некоторых магазинах, специализирующихся на продаже алкоголя, не фиксировала в разработанном инструменте факт наличия или отсутствия какого-либо элемента алкогольной продукции.

Заключение

Результаты настоящего исследования, полученные при помощи разработанного инструмента оценки инфраструктуры, свидетельствуют о высокой ценовой и физической доступности алкогольной и табачной продукции в исследуемых муниципальных образованиях Свердловской области.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве аргументов для усиления мониторинга соблюдения и внесения изменений в действующее законодательство, ограничивающих доступность табачной и алкогольной продукции. В частности, необходимо рассмотреть законодательную норму, запрещающую продажу табака и алкоголя в супермаркетах и/или продуктовых магазинах, расположенных на расстоянии <100 м от образовательных учреждений; уточнить расстояние, на котором запрещена реализация алкоголя в специализирующихся магазинах, от образовательных учреждений; а также разъяснить, какие учреждения относятся к образовательным организациям.

Применение разработанного инструмента позволит использовать фактические данные для принятия обоснованных решений при разработке и внедрению программ укрепления общественного здоровья на муниципальном уровне. Необходимо учитывать пользу и риск для здоровья населения при планировании инфраструктурных проектов, что может помочь лицам, принимающим решения, формировать "здоровые" сообщества.

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

Литература/References

1. Estruch R, Ruilope LM, Cosentino F. The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention. *Eur Heart J*. 2021;42(8):813-21. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1062.
2. Gullón P, Gina S, Lovasi. 'Designing Healthier Built Environments', in Dustin T. Duncan, and Ichiro Kawachi (eds), *Neighborhoods and Health*, 2nd edn (New York, 2018; online edn, Oxford Academic, 19 Apr. 2018), doi:10.1093/oso/9780190843496.003.0008.
3. Moran MR. Exploring the Objective and Perceived Environmental Attributes of Older Adults' Neighborhood Walking Routes: A Mixed Methods Analysis. *J Aging Phys Act*. 2017;25(3):420-31. doi:10.1123/japa.2016-0165.

4. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Neighborhood environment: the impact of alcohol and tobacco outlets availability on health of people living in a certain area. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2959. (In Russ.) Анциферова А.А., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Neighborhood environment: влияние доступности точек по продаже алкоголя и табака на здоровье людей, проживающих на определенной территории. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2959. doi:10.15829/1728-8800-2021-2959.
5. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Grube JW, et al. Alcohol Marketing and Adolescent and Young Adult Alcohol Use Behaviors: A Systematic Review of Cross-Sectional Studies. *J Stud Alcohol Drugs Suppl*. 2020;(Suppl 19):42-56. doi:10.15288/jsads.2020.s19.42.
6. Finan LJ, Lipperman-Kreda S, Abadi M, et al. Tobacco outlet density and adolescents' cigarette smoking: a meta-analysis. *Tob Control*. 2019;28(1):27-33. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054065.
7. Myrzammatova AO, Kontsevaya AV, Gorniy BE, et al. Population-based preventive measures aimed at reducing alcohol consumption: international practice and prospects for escalating measures in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2566. (In Russ.) Мырзамматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э. и др. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2566. doi:10.15829/1728-8800-2020-2566.
8. Gambaryan MG, Drapkina OM. Impact of implementation of Tobacco control legislative measures on smoking prevalence in 10 Russian Federal Subjects from 2013 to 2018. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):44-51. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018 гг. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):44-51. doi:10.17116/profmed20212402144.
9. Pinter-Wollman N, Jelić A, Wells NM. The impact of the built environment on health behaviours and disease transmission in social systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1753):20170245. doi:10.1098/rstb.2017.0245.
10. De Silva Welianje SH, Fernando D, Gunatilake J. Development and validation of a tool to assess the physical and social environment associated with physical activity among adults in Sri Lanka. *BMC Public Health*. 2014;14:423. doi:10.1186/1471-2458-14-423.
11. Nieuwenhuijsen MJ. Urban and transport planning, environmental exposures and health-new concepts, methods and tools to improve health in cities. *Environ Health*. 2016;15:38. doi:10.1186/s12940-016-0108-1.
12. Popovich MV, Kontsevaya AV, Zinovieva VA, et al. Development and approbation of a tool for assessing municipal infrastructure affecting behavioral risk factors for cardiovascular and other noncommunicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3268. (In Russ.) Попович М.В., Концевая А.В., Зиновьева В.А. и др. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3268. doi:10.15829/1728-8800-2022-3268.
13. Maksimov SA, Artamonova GV. Urban planning, housing infrastructure and physical activity: statement of the problem and methodological approaches (message 1). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(1):13541. (In Russ.) Максимов С.А., Артамонова Г.В. Городское планирование, инфраструктура проживания и физическая активность: постановка проблемы и методические подходы (сообщение 1). *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):135-41. doi:10.17116/profmed202023011135.
14. Maksimov SA, Artamonova GV. Urban planning, housing infrastructure and physical activity: primary effects (message 2). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(2):117-23. (In Russ.) Максимов С.А., Артамонова Г.В. Городское планирование, инфраструктура проживания и физическая активность: основные эффекты (сообщение 2). *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):117-23. doi:10.17116/profmed202023021117.
15. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
16. Jitnarin N, Heinrich KM, Haddock CK, et al. Neighborhood environment perceptions and the likelihood of smoking and alcohol use. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(1):784-99. doi:10.3390/ijerph120100784.
17. Levy DT, Fouad H, Levy J, et al. Application of the abridged SimSmoke model to four eastern Mediterranean countries. *Tob Control*. 2016;25(4):413-21. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052334.
18. Gambaryan MG, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. Monitoring and evaluation of the implementation of tobacco control legislation for protecting people from tobacco smoke exposure and health consequences of tobacco use. Methodical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3194. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Мониторинг и оценка реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3194. doi:10.15829/1728-8800-2022-3194.

Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial

Kapoor G.¹, Swaroop A.¹, Singh S.²

¹Jayoti Vidyapeeth Women's University. Jaipur, Rajasthan; ²Punjabi University. Patiala, Punjab, India

Vascular stiffness due to arteriosclerosis reduces arterial elasticity which is as an independent and non-invasive predictor of future incidence of coronary heart disease and stroke. There is limited evidence of the benefits of regular exercise on arterial stiffness in populations suffering from cardiovascular diseases (CVD) especially coronary artery disease (CAD).

Aim. To determine the acute and chronic effects of aerobic, resistance and combined exercise on arterial and hemodynamic function in patients with CAD.

Material and methods. This study will be a prospective, single-blind, randomized study examining the effects of exercise on arterial stiffness. The study will be conducted at a tertiary care hospital for a continuous period of one year. Patients with CAD (n=105) will be selected using systematic sampling techniques and allocated randomly to one of the four treatment groups using computer-generated, random number sequence for age, sex and health status of CAD (Group-I: aerobic exercise, Group-II: resistance exercise, Group-III: combined aerobic and resistance exercise, and Group-IV: control) as per the inclusion and exclusion criteria. All recruited subjects will be informed about the assessment and intervention procedure before getting the consent form filled. This project followed the guidelines of standard protocol for randomized clinical trials (spirit).

Perspective. It is expected that this study protocol shall through light and be helpful in better quality of life along with decline in drug dependency for the people suffering from CAD. Further this study will be valuable in designing exercise protocol for the people suffering from CAD.

Keywords: arterial stiffness, cardiac rehabilitation, coronary heart disease, exercise, pulse wave velocity.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: clinical trial registry-India (ctri//2021/10/037127).

Kapoor G.* — ORCID: 0000-0001-6845-3194, Swaroop A. — ORCID: 0000-0002-7161-4558, Singh S. — ORCID: 0000-0001-6335-439X.

*Corresponding author:
gauravkapoor00711@gmail.com

Received: 16/07-2022

Revision Received: 28/08-2022

Accepted: 28/09-2022



For citation: Kapoor G., Swaroop A., Singh S. Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3362. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3362. EDN RVNSBM

Влияние разовых и регулярных упражнений на артериальную жесткость и показатели отражения у пациентов с ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного клинического исследования

Kapoor G.¹, Swaroop A.¹, Singh S.²

¹Jayoti Vidyapeeth Women's University. Jaipur, Rajasthan; ²Punjabi University. Patiala, Punjab, India

Атеросклеротическое поражение сосудистой стенки снижает эластичность артерий, что является независимым и неинвазивным предиктором будущей заболеваемости ишемической болезнью сердца и инсультом. Имеются ограниченные данные о положительном влиянии регулярных физических упражнений на артериальную жесткость у людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель. Определить влияние разовых и регулярных аэробных, силовых и комбинированных упражнений на артериальную и гемодинамическую функцию у пациентов с ИБС.

Материал и методы. Данное проспективное, простое слепое, рандомизированное исследование будет изучать влияние упражнений на жесткость артерий. Исследование будет проводиться в высоко-специализированном стационаре в течение непрерывного периода в один год. Пациенты с ИБС (n=105) будут отобраны с использованием методов систематической выборки и случайным образом распределены в одну из четырех групп лечения с использованием компьютерной последовательности случайных чисел для возраста, пола и состояния здоровья ИБС (группа I: аэробные упражнения, группа II: упражнения с отягощениями, группа III: комбинированные аэроб-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gauravkapoor00711@gmail.com

Тел.: +91987-240-07-11

[Kapoor G.* — PhD Scholar, Department of Physiotherapy, ORCID: 0000-0001-6845-3194, Swaroop A. — Professor, ORCID: 0000-0002-7161-4558, Singh S. — Assistant professor, Department of Physiotherapy, ORCID: 0000-0001-6335-439X].

ные упражнения и упражнения с отягощениями, группа IV: контроль) в соответствии с критериями включения и исключения. Все набранные субъекты будут проинформированы о процедуре оценки и вмешательства до заполнения формы согласия. Текущее исследование проводится согласно рекомендациям SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials).

Перспектива. Ожидается, что протокол исследования будет способствовать улучшению качества жизни наряду со снижением лекарственной зависимости у людей, страдающих ИБС. В дальнейшем это исследование будет полезно при разработке протокола упражнений для людей, страдающих ИБС.

Ключевые слова: артериальная жесткость, кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, физическая нагрузка, скорость пульсовой волны.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: clinical trial registry-India (ctri//2021/10/037127).

Поступила 16/07-2022

Рецензия получена 28/08-2022

Принята к публикации 28/09-2022

Для цитирования: Kapoor G., Swaroop A., Singh S. Влияние разовых и регулярных упражнений на артериальную жесткость и показатели отражения у пациентов с ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного клинического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(10):3362. doi:10.15829/1728-8800-2022-3362. EDN RVNSBM

ACSM — American College of Sports Medicine, AE — Aerobic exercise, Alx — Augmentation Index, aPWV — arterial Pulse Wave Velocity, BMI — Body Mass Index, CABG — Coronary Artery Bypass Graft, CAD — Coronary Artery Disease, cf-PWV — carotid-femoral-PWV, CHD — Coronary Heart Disease, cPWV — central Pulse Wave Velocity, CVD — Cardiovascular disease, ECG — Electro Cardio Graphic, MI — Myocardial Infarction, HR — heart rate, NYHA — New York Heart Association, PCI — Percutaneous Coronary Intervention, PWV — Pulse Wave Velocity, RM — Repetition maximum, RT — Resistance training, VO₂ max — maximal oxygen consumption, SPIRIT — Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SBP — Systolic Blood Pressure.

Key messages

What is already known about the subject?

- Vascular stiffness changes linearly with age and augmented arterial stiffness has been associated with long-term, poor lifestyle factors like inadequate diet, lack of physical activity, and smoking.
- Hemodynamic variables like pulse wave velocity and augmented index are independent, non-invasive predictor of future incidence of coronary artery disease (CAD), stroke and mortality.

What might this study add?

- This study protocol should shed some light and be helpful in better quality of the people suffering from CAD.
- The study designing exercise protocol for the people suffering from CAD. Further, help to find out comparative beneficial effect of aerobic exercises, resistance exercises and combination of aerobic and resistance exercises on hemodynamic profile of people suffering from CAD.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Жесткость сосудов изменяется линейно с возрастом, а повышенная жесткость артерий связана с длительными влиянием факторов неправильного образа жизни, такими как нарушения питания, низкая физической активности и курение.
- Гемодинамические переменные, такие как скорость пульсовой волны и индекс аугментации, являются независимыми, неинвазивными предикторами будущей заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом и смертностью.

Что добавляют результаты исследования?

- Данный протокол исследования должен пролить свет и помочь улучшить качество лечения людей, страдающих ИБС.
- Исследование нацелено на разработку протокола упражнений для людей, страдающих ИБС, а также на определение влияния аэробных, силовых упражнений и их сочетания на гемодинамический профиль людей, страдающих ИБС.

Introduction

By 2030 cardiovascular diseases (CVD) are predicted to be a leading cause of death worldwide, with measures for early detection [1] and progress monitoring essential to manage the condition and its associated health costs. Coronary Heart Disease (CHD) has been ranked at first position in causing mortality, followed by pulmonary disorders and cancer respectively [2]. In the developed countries significant progress has already been made in fighting against CHD, but the death rate following CVD is continuously increasing in developing countries since last 50 years [3].

In India, studies reported soaring in CVD, consecutively in the last 60 years from 1 to 9-10% in urban areas and <1 to 4-6% in rural locations [4]. Vascular stiffness due to arteriosclerosis reduces arterial elasticity which is as an independent non-invasive predictor of future incidence of CHD, stroke and mortality [5]. Further, greater vascular stiffness has been considered as one of the leading signs of vascular damage leading to CVD [6]. Vascular stiffness changes linearly with age and augmented arterial stiffness has been associated with long-term, poor lifestyle factors like inadequate diet, lack of physical activity, and smoking [7]. Altered

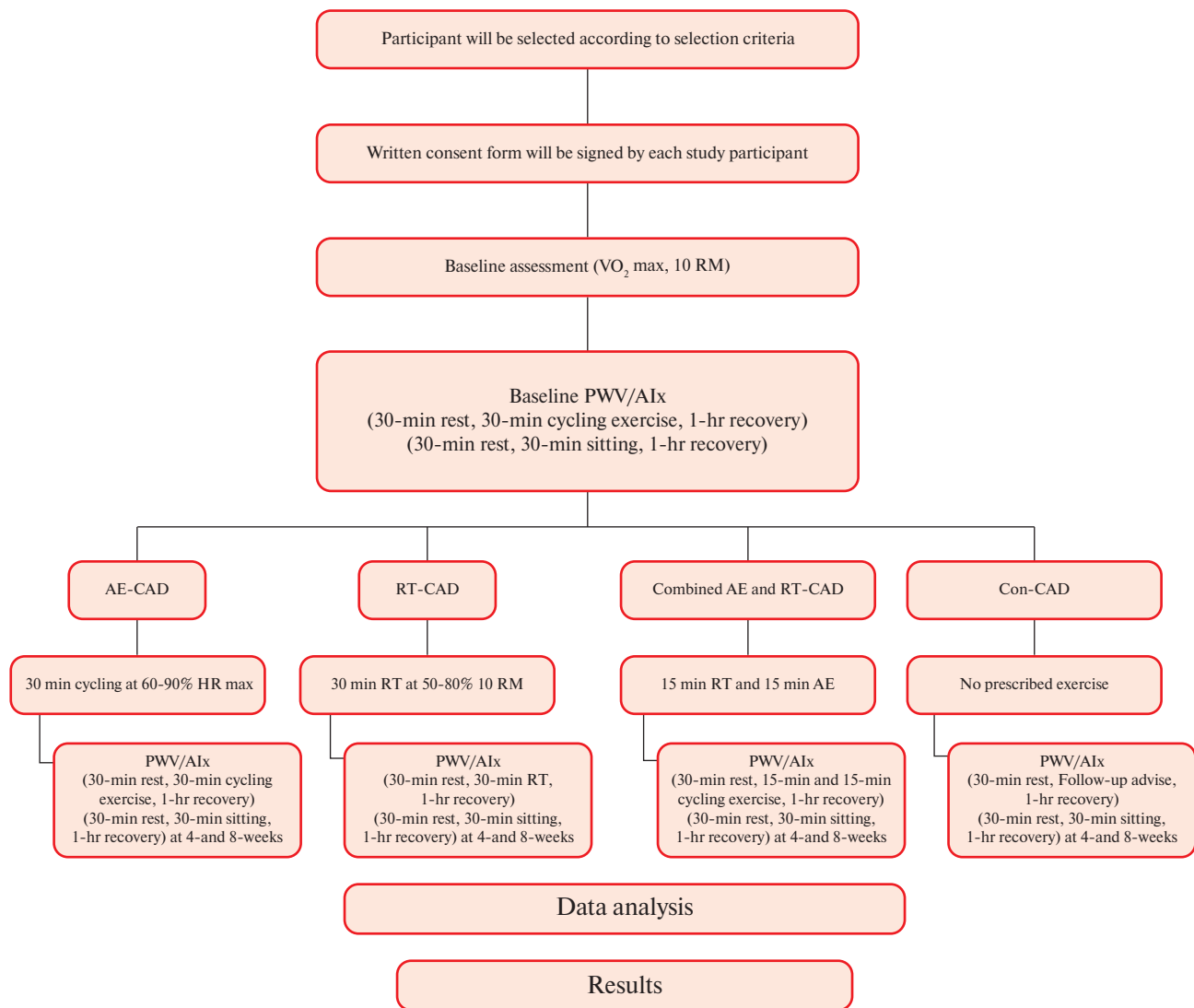


Figure 1 Flow Chart for Study Protocol.

vascular stiffness is implicated as leading hemodynamic element influencing Augmentation Index (AIx); a measure of wave reflection and left ventricular after load, and sensitive marker of future CVD risk particularly in younger individuals [8]. Central Pulse Wave Velocity (PWV) is indicative of stiffness of the large elastic arteries such as the aorta (descending and ascending) and carotid artery. Central PWV is used for predicting of CVD as the central aorta is the most affected by conventional risk factors like age, sex, smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia or elevated cholesterol levels and arterial hypertension [9]. Elevated central PWV is associated with increased Systolic Blood Pressure (SBP) symbolize a greater load on the left ventricle and reduced coronary perfusion [10].

Exercise-based cardiac rehabilitation (aerobic endurance training, dynamic resistance and stretching training) have been used to manage cardiovascular health in individuals with CVD. Regular exercise

has been associated with a 35% reduction in CVD mortality and 33% reduction in all-cause mortality when compared to sedentary individuals [11]. However, depending on the exercise, conflicting results have been found regarding its effect on arterial stiffness. Aerobic exercise is well accepted to reduce CVD risk and is associated with reduced large-artery stiffness [12, 13]. In contrast, resistance training, a recommended form of exercise to improve muscular strength, has been shown to induce negative effects, both acutely and chronically on arterial stiffness [14]. When combined, both aerobic and resistance exercise training have been shown to have a small or negligible positive effect on arterial stiffness [15].

Further, a meta-analysis revealed aerobic training to result in significantly lower PWV than combined training [16, 17]. The same meta-analysis along with other meta-analysis also have indicated combined aerobic and resistance training while yielding a non-significant

decrease in PWV has less impact on arterial stiffness than aerobic training alone [16, 17]. A study proved PWV to decrease immediately following aerobic exercise in both normotensive and hypertensive individuals [18]. The same study supported acute endurance exercise leads not only to decreased blood pressure but even reduces aPWV as a measure of arterial stiffness even after 60 min of recovery [19]. Moreover, the same study proved that relatively short aerobic exercise intervention in older adults can reduce PWV in multifactorial arterial stiffness [12].

Hence, we may predict that exercise have been examined extensively in healthy populations and those with arterial hypertension. Moreover, regular exercise shows beneficial effect on CAD patients. However, there is limited evidence of the benefits of regular exercise on arterial stiffness in populations suffering from CVD, especially CAD. The planned study aims to determine the acute and chronic effects of aerobic, resistance and combined exercise on arterial hemodynamic function (i.e. PWV, AIx) in patients with CAD.

Material and methods

Trial registration. The study protocol has been approved by the Institutional Ethics Committee, Jayoti Vidyapeeth Women's University, Jaipur on April 10, 2021. This proposed trial has been registered with ClinicalTrials.gov ID: CTRI//2021/10/037127. The study would be conducted according to National Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human participants, 2017 and Helsinki Declaration revised in 2013.

Study design. This study will be a prospective, single-blind, randomized study examining the effects of exercise on arterial stiffness. The study will be conducted at a tertiary care hospital for a period of one year from October, 2021 to September, 2022. Patients will be selected using systematic sampling techniques having CAD (n=84; 21 per group) will be randomized to one of four treatment groups (Group-I: aerobic exercise, Group-II: resistance exercise, Group-III: combined aerobic and resistance exercise, and Group-IV: control group, see Figure 1). Subjects of Groups I, II and III will undergo 8 weeks of supervised training, three times per week in accordance with recommended guidelines from American College of Sports Medicine (ACSM).

Participant Recruitment. 105 subjects with CAD from the tertiary care hospital will be recruited using systematic sampling techniques. Recruitment of subjects will begin in the first week of October 2021 and finished in September 2022. All subjects will be informed about the assessment and intervention procedure before getting the consent form filled. Confidentiality of patient and collected data will be maintained.

Inclusion criteria. Presence of CAD, which is defined as the patient having at least one of the following: angiographically documented stenosis $\geq 50\%$ in at least one major coronary artery; prior history of Myocardial Infarction (MI), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), or Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgery; positive exercise stress test determined by a positive nuclear scan, or symptoms of chest discomfort accompanied by Electro Cardio Graphic

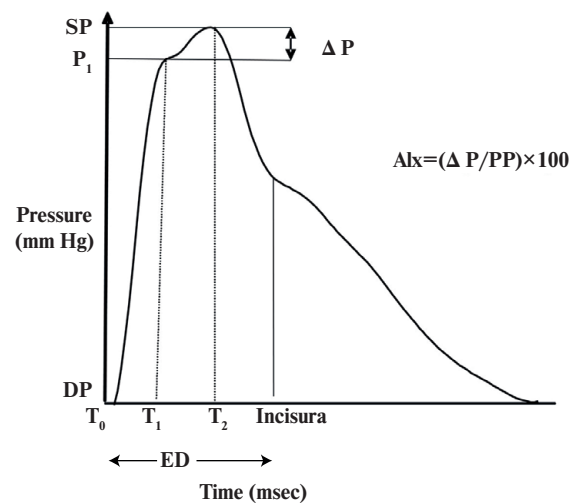


Figure 2 Augmented Index measurement [23].

Note: T0 — time at the start of the waveform, T1 — duration from start of waveform to the first peak/shoulder (outgoing pressure wave), T2 — duration from start of waveform to the second peak/shoulder (reflected pressure wave), ED — ejection duration, or duration from start of waveform to closure of the aortic valve (incisura), SP — central aortic systolic pressure, DP — central aortic diastolic pressure, P1, P1 height difference between the minimum pressure and the pressure at the first peak/shoulder (T1), augmentation — ΔP , difference between maximal pressure (central aortic systolic pressure) and pressure at the first peak/shoulder (P1 height), PP — pulse pressure, and AIx — augmentation index.

(ECG) changes of >1 mm horizontal or down sloping ST segment depression.

Exclusion criteria. Non-cardiac surgical procedure within two months, MI or CABG within two months, PCI within one month, NYHA class II-IV symptoms of heart failure, documented valve stenosis, documented severe chronic obstructive pulmonary disease, symptomatic peripheral arterial disease, unstable angina, uncontrolled hypertension, uncontrolled atrial arrhythmia or ventricular dysrhythmia, insulin requiring diabetes mellitus, and any musculoskeletal abnormality that would limit exercise participation.

Outcomes

Primary Outcomes

The primary outcome will be measurement of PWV and AIx. PWV and AIx will be measured non-invasively using color Doppler ultrasound. The evaluations will be carried out at baseline, at end of 4th and 8th weeks for individuals in all the groups.

Pulse Wave Velocity (PWV)

Assessment of arterial stiffness by carotid-femoral PWV measurement. Carotid-femoral PWV (cf-PWV) is the velocity of the arterial pulse wave between the carotid and femoral arterial sites [20], which is commonly assessed using applanation tonometry. Cf-PWV is highly reliable and valid in predicting the severity of the CAD with positive correlation coefficient between cf-PWV and CAD ($r=0.838$, $p=0.001$) [21].

For measuring the PWV the study will use the SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia. Model MM3. Software version 7.01 S) with one tonometric Millar transducer. SphygmoCor helps to measure the cf-PWV in following two steps. In the first step it will record carotid pulse wave along with ECG, and during second step femoral pulse

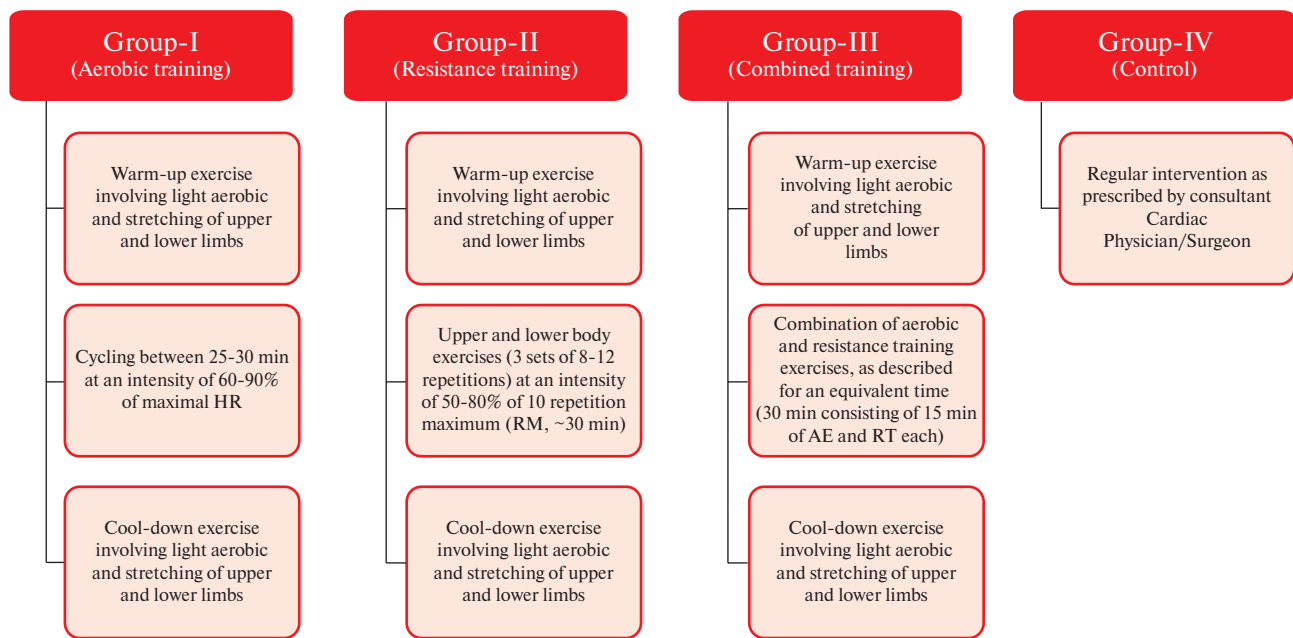


Figure 3 Flow chart of Intervention.

Note: AE — Aerobic exercise, HR — heart rate, RM — Repetition maximum, RT — Resistance training.

wave and ECG will be recorded. It is recommended to do ECG recording as it is essential in synchronization of carotid and femoral pulse wave times. Transit time between carotid and femoral pressure waves will be measured using the foot-to-foot method. Intersecting tangent algorithms are used to find the 'foots' of waves. PWV is measured using this method by measuring the pulse transit time and distance traversed by the pulse wave. With SphygmoCor the most common approach entails measuring two distances on the body surface, namely from the sternal notch to the femoral site and from the sternal notch to the carotid location of corresponding pulse wave recordings. The travelled distance is determined automatically when data is entered into the computer as the difference between the two distances, femoral location-sternal notch minus sternal notch-carotid location. This approach will be employed to compute travelled distance in this study, as most of the studies used this method for measuring cf-PWV using SphygmoCor [22].

Augmentation index (AIx)

AIx will be assessed as the augmentation in the pressure from the initial shoulder in the ascending trace of aortic waveform to the peak of the wave (ΔP), expressed as a percentage of the pulse pressure [23].

AIx (in percentage) = $\frac{\text{central P2-P1 [augmented pressure]}}{\text{central pulse pressure}} \times 100$. The time (in millise.) from the start of the systolic upstroke to the first inflection point was used to compute the timing of the returning reflected wave, which serves as a marker for aortic PWV (stiffness). SphygmoCor software includes an algorithm that normalises AIx to a heart rate of 75 bpm (based on literature). AIx is highly reliable and valid in predicting the progress of CAD [24] (Figure 2).

Secondary Outcomes

The secondary outcome will be measurement of SBP, diastolic blood pressure and HR will be measured using calibrated automatic digital blood pressure monitor.

Randomization. Prior to randomization, all participants will complete a screening and familiarisation session including the assessment of $\text{VO}_2 \text{ max}$, cycling exercise and 10-RM (bench press, leg press, biceps curl, etc). All participants will be allocated in one of the four groups according to a computer-generated sequence number with randomization stratified for age, sex and health status of CAD (e.g. vessel involvement). During the 1st visit or on the day of baseline assessment subjects will be instructed to take rest for 30 min. followed by familiarisation session of aerobic training, resistance training, combined training and advise for follow-up (according to the group assigned) for 30 min. with 1 hour recovery phase.

Baseline measurements will be recorded after one hour of recovery period following familiarization session: 1) HR and blood pressure, 2) assessment of arterial stiffness by cf-PWV measurement, 3) AIx, a measure of wave reflection and left ventricular after load, and diagnostically useful indicator of future CVD risk. Participants will be instructed to sit for 30-60 min. after the evaluation before returning home.

Interventions. Each training session will include 30 min. rest period before the initiation of the training phase, 10 min. of standardized warm-up and cool-down involving light aerobic exercise and upper and lower body stretching, 30 min. training phase and 1 hour recovery period.

Group-I (aerobic training) will consist of cycling between 25-30 min. at an intensity of 60-90% percent of maximal HR [25, 26]. Group-II (resistance training) will involve upper and lower body exercises (3 sets of 8-12 repetitions) at an intensity of 50-80% of 10 repetition maximum (RM, ~30 min) [27]. Group-III (combined training) will involve a combination of aerobic and resistance training exercises, as described above for an equivalent time (25-30 min. consisting of 12-15 min. of AE and RT each) [28].

During all sessions, participants will be instructed to fast for at least 8 hours, and to abstain from exercise for 24 hours, and caffeine and alcohol consumption for 12 hours.

Table 1

Test used for data analysis

	Normal distributed data		Data with distribution different from normal	
	Within group	Between four groups	Within group	Between four groups
For acute effect of exercise	Paired t-test	Independent t-test Bonferroni correction	Wilcoxon signed rank test	Mann-Whitney U test Bonferroni correction
For chronic effect of exercise	Repeated Measure ANOVA	One way ANOVA Bonferroni correction	Friedman test	Kruskal-Wallis test Bonferroni correction

Medications and vitamins will be kept constant throughout the study, except for nitroglycerin, which will be withheld on the days of intervention. Height in cm and weight in kg will be measured, and Body Mass Index (BMI) will be calculated.

During the 8-week exercise period, measurements of PWV and AIx will be repeated at end of 4th weeks and 8th weeks for individuals in all the groups after 30 min. of rest period. Following measurement participants will be made to relax for 30 min. in sitting position for recovering from investigation stress. All participants will give consent for their volunteer participation in the study, which is approved by the Institutional Ethics Committee (Figure 3).

Blinding. It is non-viable to blind the interventional team given the nature of the interventions in single-blind project, as the researcher and therapist will incorporate the exercise program in all the allocated groups. Further third person will perform both the randomization and the blind allocation for the study participants along with replacing the participant's name with the allocation number in the analysis software. However, the type of intervention will be concealed from the primary outcome assessor staff. In addition, best possible effort will be used to blind the interventional subjects. First, they will not be informed of their group assignment. Second, interventions will be offered to each of the four groups in a different room. Third, the initial assessment of the subjects will be done on different days and times so that they will neither recognize with each other nor aware about the allocated interventional group. Fourth, type of exercise during warm-up and cool-down is of similar nature. This procedure will help in blinding of the study subjects.

Safety Control. Intensity and time period of exercise will be increased gradually as the subject feel assertive with sufficient amount of warm-up and cool-down period. Further, subjects will be advised to take medications as advised. Subjects will be further advised to take plenty of water before, during and after the exercise session to remain hydrated. Subjects will be advised to wear loose clothes, well-fitted shoes and socks. All the subjects will be monitored for 30 min. after the exercise session as preventive measures. Subjects will be asked to report and stop the exercise if feel symptoms of chest pain, breathlessness, dyspnea, cramps, calf muscle pain, light headedness, target HR higher than age, abrupt rise or fall in the BP. In case of causality emergency medications and healthcare team will be available on call.

Adverse Events. Researchers shall assess vital signs in the beginning, during and after completion of each session in group I, II and III. In case of symptoms of chest pain, breathlessness, dyspnea, cramps, calf muscle pain, light headedness, the session shall be stopped for the particular participant. Any recurrent occurring adverse event threatening to life or related to significant disability will be reported to the Ethics Research Committee of the Institution.

Data Monitoring. The researcher will perform the statistical analyses and datasets. Therapist shall monitor the treatment sessions of all designed groups.

Statistical issues. The sample size has been calculated using the G*power tool. Sample size calculated using Gpower 3.1 software and effect size of 0.0862439 found to be 84 (21 for each group) [29]. Considering the dropout rate of 20%, 105 subjects will be recruited for the present study. For reducing the dropout rate study will give flexibility in timing for the follow-up with listening to subjects problems and boosting up the confidence level of the study participants, during the day of visit. Reminder phone calls and e-mails will be sent to the study participants for follow-up. Junior physiotherapist under the supervision of researcher will do the follow-up with the study participants.

Data Analysis. The data collected will be analyzed by the same researcher. Descriptive statistics will be used to evaluate the baseline characteristics of the participating subjects. The normality of the collected data will be established using Kolmogorov-Smirnov test. Based on data normality, descriptive statistics will be expressed as mean $\pm$ standard deviation or median and intra-quartile range.

For acute effect of exercise for four weeks, study will analyze results using Paired t-test and Wilcoxon signed rank test within group and independent t-test and Mann-Whitney U test between the four groups if the data is normally or non-normally distributed, respectively. Further for analyzing the chronic effect of exercise statistical test repeated measure ANOVA and Friedman test within group and one way ANOVA and Kruskal-Wallis test between four groups will be used if the data is normally or non-normally distributed, respectively (Table 1). For intergroup analysis of the data Bonferroni correction method will be used to minimise the type-I error. Data will be analyzed using the statistical software (SPSS v 26.0. SPSS Inc. Chicago, IL, USA.). Level of significance will be set at 0.05.

Data Management. The collected data shall be kept confidential with the primary researcher throughout the duration of the study and discarded post 5 years from commencement of the study. Initial documentation of data will be done through paper printed data collection forms which will later be managed and transcribed into electronic format of SPSS v 26.0 and stored in a desktop without an internet connection to help prevent unauthorized data access for further analysis.

Perspective

It is expected that this study protocol should shed some light and be helpful in better quality of life along with decline in drug dependency. Further this study will be valuable is designing exercise protocol for the people suffering from CAD.

Final Considerations

To date, there is no study which has documented the different forms exercise training on PWV and AIx among CAD patients. The authors of this study have carefully selected the research design to control the progress of the disease with non-pharmacological interventions.

Strength and Limitation

The planned study will be a single blinded. Researchers will be well aware of the interventions provided to the three groups. This will be perceived as a potential source of unbiasing in data collection. Further, due to the quantitative nature of the data collected, measurement bias is likely to be there. The researchers will make all efforts for the success of this study making use of interpersonal skills of the researcher, establish a great rapport with the participants.

As this a single site regional study, we will not able to implement the findings for global population. Future studies with multi-centric site within the country and/or Globe can be possible with the reference of this single centre study.

As this is a single site short duration study finding the effect physical exercise contributor on arterial stiffness will be studied, further studies can correlate psychological changes with exercise for changes in arterial stiffness

A short duration with small sample size study can help to address the research question in short interval of time. As this will be new intervention study in CAD, will helps to control numerous resources.

Relationships and Activities: none.

References

1. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract* 2019;8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088.
2. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55(1):35-41. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.057.
3. Yusuf S, Reddy S, Öunpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53. doi:10.1161/hc4601.099487.
4. Nag T, Ghosh A. Cardiovascular disease risk factors in Asian Indian population: A systematic review. *J Cardiovasc Dis Res*. 2013;4(4):222-8. doi:10.1016/j.jcdr.2014.01.004.
5. Duprez DA, Cohn JN. Arterial stiffness as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(2):139-44. doi:10.1007/s11883-007-0010-y.
6. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):600-09. doi:10.1016/j.phrs.2016.09.040.
7. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, et al. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *Br J Pharmacol* 2019;176(21):4208-4225. doi:10.1111/bph.14624.
8. McEnery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.037.
9. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
10. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):545-54. doi:10.1007/s10741-011-9270-2.
11. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239-46. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.
12. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, et al. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1531-5. doi:10.2337/dc09-0149.
13. Donley DA, Fournier SB, Reger BL, et al. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2014;116(11):1396-04. doi:10.1152/jappphysiol.00151.2014.
14. García-Mateo P, García-de-Alcaraz A, Rodríguez-Peréz MA, et al. Effects of resistance training on arterial stiffness in healthy people: A systematic review. *J Sports Sci Med*. 2020;19(3):444. doi:10.1136/bjbm.2008.052126.
15. Park W, Jung WS, Hong K, et al. Effects of moderate combined resistance-and aerobic-exercise for 12 weeks on body composition, cardiometabolic risk factors, blood pressure, arterial stiffness, and physical functions, among obese older men: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7233. doi:10.3390/ijerph17197233.
16. Ashor AW, Lara J, Siervo M, et al. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(10):e110034. doi:10.1371/journal.pone.0110034.
17. Montero D, Vinet A, Roberts CK. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training on arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2015;178:69-76. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.147.
18. Seo JB, Chung WY, Kim HS, et al. Immediate impact of exercise on arterial stiffness in humans. *World J Cardiovasc Dis*. 2013;3(1):40-5. doi:10.4236/wjcd.2013.31009.
19. Milatz F, Ketelhut S, Ketelhut RG. Favorable effect of aerobic exercise on arterial pressure and aortic pulse wave velocity during stress testing. *Vasa*. 2015;44(4):271-6. doi:10.1024/0301-1526/a000441.
20. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. *J Med Biol Eng*. 2015;35(5):555-65. doi:10.1007/s40846-015-0086-8.
21. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:41. doi:10.3389/fcvm.2019.00041.
22. Rajzer MW, Wojciechowska W, Kloczek M, et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques:

- Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* 2008; 26(10):2001-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32830a4a25.
23. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
24. Sharma KH, Sharma N, Shah K, et al. Impact of coronary artery disease on augmentation index as measured by estimated central blood pressure: A case control study in Asian Indians. *Indian Heart J.* 2018;70(5):615-21. doi:10.1016/j.ihj.2017.12.001.
25. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740. doi:10.1161/hc3901.095960.
26. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf.
27. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(3):687-708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670.
28. Ho SS, Dhaliwal SS, Hills AP, et al. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. *BMC Public Health.* 2012;12:704. doi:10.1186/1471-2458-12-704.
29. Moon SH, Moon JC, Heo DH, et al. Increased pulse wave velocity and augmentation index after isometric handgrip exercise in patients with coronary artery disease. *Clin Hypertens.* 2015;21:5. doi:10.1186/s40885-015-0016-7.

Клинические исследования в области кардиореабилитации: проблемы планирования и интерпретации результатов

Беграмбекова Ю. Л.

ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Читайте статью: Gaurav Kapoor, Avinash Swaroop, Sandeep Singh. **Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial** в разделе **Регистры и исследования**, стр. 57-64

Ключевые слова: кардиореабилитация, жесткость сосудов, ишемическая болезнь сердца, валидность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/10-2022

Принята к публикации 24/10-2022



Для цитирования: Беграмбекова Ю. Л. Клинические исследования в области кардиореабилитации: проблемы планирования и интерпретации результатов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3450. doi:10.15829/1728-8800-2022-3450. EDN RIJWPB

Clinical research in the field of cardiorehabilitation: problems of planning and interpretation of results

Begrambekova Y. L.

Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

See: Gaurav Kapoor, Avinash Swaroop, Sandeep Singh. **Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial** in **Studies and registers**, pp. 57-64

Keywords: cardiorehabilitation, vascular stiffness, coronary heart disease, validity.

Relationships and Activities: none.

Begrambekova Y. L. ORCID: 0000-0001-7992-6081.

Corresponding author: julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 21/10-2022

Accepted: 24/10-2022

For citation: Begrambekova Y. L. Clinical research in the field of cardiorehabilitation: problems of planning and interpretation of results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3450. doi:10.15829/1728-8800-2022-3450. EDN RIJWPB

Идея представления "Протокола исследования" для публикации в рецензируемом научном журнале довольно популярна в мире и отражает важность подробного описания методологии исследования для последующего анализа его результатов.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что выбор популяции исследования, про-

цедуры включения, рандомизация и метод слежения или маскировки вмешательства, методы обследования и анализа, являются критически важными компонентами, обеспечивающими валидность полученных данных. Особенно это актуально для исследований, оценивающих немедикаментозные вмешательства, для которых характерны общие

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

[Беграмбекова Ю. Л. — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0001-7992-6081].

особенности, потенциально осложняющие интерпретацию результатов. В отличие от медикаментозного лечения, немедикаментозные вмешательства часто носят гораздо более комплексный и сложный для оценки характер, т.к. состоят не только из применяемой методики, но и из "метода доставки" — иными словами, проводника данной методики (например, квалификации хирурга или инструктора кардиореабилитации). Кроме того, в подавляющем большинстве случаев невозможна или сильно затруднена организация истинно слепого исследования.

Для немедикаментозных вмешательств характерны частое применение нескольких вмешательств одновременно (например, телефонный контроль + обучение пациентов), что делает невозможным вычленение результатов отдельного вмешательства, а также сложности с достижением приверженности к протоколу исследования в случае кардиореабилитации. Эти особенности исследований немедикаментозных вмешательств заставляют нас с особым вниманием относиться к интерпретации результатов и могут частично объяснять слабую повторяемость результатов и менее выраженный эффект или даже полное отсутствие эффекта при внедрении их в широкую клиническую практику. Важно иметь в виду, что результаты, полученные в конкретном исследовании, не должны экстраполироваться на другие группы больных, другие виды вмешательства, другие "методы доставки" вмешательства и другие условия получения медицинской помощи.

Таким образом, можно только приветствовать публикации, в которых описывается протокол ис-

следования. Представленная в этом номере журнала статья **"Impact of acute and chronic regular exercise on arterial stiffness and reflection measures in coronary artery disease patients: A Protocol for Randomized Clinical Trial"** описывает протокол исследования влияния аэробных тренировок на жесткость сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Этой проблеме было посвящено уже достаточно большое количество исследований, показавших довольно разнородные результаты, что может быть связано со сложностями в организации исследований немедикаментозных вмешательств, о которых сказано выше [1]. Кроме того, к сожалению, несмотря на многочисленные доказательства того, что более высокий уровень физической активности ассоциирован со снижением смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [2, 3], кардиореабилитация не оказывает выраженного влияния на жесткие конечные точки (смерть и госпитализации) [4-6] и даже может демонстрировать нестойкий эффект в отношении суррогатных конечных точек, таких как жесткость сосудов [7].

К положительным моментам данного исследования относится применение метода рандомизации и попытки маскировки от участников исследования методов, применяемых в других группах, а также прямое сравнение нескольких видов тренировок на показатели сосудистой жесткости.

Будем надеяться, что данная работа внесет вклад в дальнейшее изучение физических нагрузок в качестве метода лечения ишемической болезни сердца и обеспечит более глубокое понимание влияния различных типов нагрузок на клинические показатели.

Литература/References

1. Savard LA, Thompson DR, Clark AM. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. *Trials*. 2011;12(1):194. doi:10.1186/1745-6215-12-194.
2. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, et al. Physical Activity and Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *JACC*. 2017;70(14):1689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.017.
3. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, et al. Impact of Physical Inactivity on Mortality in Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1135-43. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.060.
4. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439. doi:10.1001/jama.2009.454.
5. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(11). doi:10.1002/14651858.CD001800.pub4.
6. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1). doi:10.1002/14651858.CD003331.pub5.
7. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, et al. Aerobic training-induced improvements in arterial stiffness are not sustained in older adults with multiple cardiovascular risk factors. *J Human Hypertens*. 2013;27(5):335-9. doi:10.1038/jhh.2012.38.

Безопасность пациентов как приоритет мирового здравоохранения

Ким О. Т.

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

Безопасность пациентов — это дисциплина, возникшая в ответ на растущую сложность оказания медицинской помощи и связанное с ней увеличение ущерба, причиняемого пациенту. Неблагоприятные события при оказании медицинской помощи представляют собой серьезную проблему, нанося значительный вред пациенту и приводя к увеличению затрат на здравоохранение. Всемирная организация здравоохранения определила безопасность пациентов как один из ключевых приоритетов мирового здравоохранения. В обзоре представлены исторические предпосылки, приведшие к формированию дисциплины "Безопасность пациентов", причины развития неблагоприятных событий в медицинской практике и основные инструменты борьбы с ними.

Ключевые слова: безопасность пациентов, человеческий фактор, неблагоприятные события, врачебные ошибки, системный подход.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/09-2022

Рецензия получена 21/09-2022

Принята к публикации 26/09-2022



Для цитирования: Ким О. Т. Безопасность пациентов как приоритет мирового здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3427. doi:10.15829/1728-8800-2022-3427. EDN RUCYXO

Patient safety as a global health priority

Kim O. T.

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

Patient safety is a discipline that has arisen in response to the increasing complexity of health care delivery and the associated increase in patient harm. Adverse health care events are a serious problem, causing significant harm to the patient and increasing health care costs. The World Health Organization has identified patient safety as one of the key priorities for world health. The current review presents the historical background that led to the formation of the discipline of patient safety, the determinants of adverse events in medical practice, and the main tools for dealing with them.

Keywords: patient safety, human factor, adverse events, medical errors, systematic approach.

Kim O. T. ORCID: 0000-0002-0332-7696.

Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 21/09-2022

Revision Received: 21/09-2022

Accepted: 26/09-2022

For citation: Kim O. T. Patient safety as a global health priority. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3427. doi:10.15829/1728-8800-2022-3427. EDN RUCYXO

Relationships and Activities: none.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДМ — доказательная медицина, НС — неблагоприятное событие, ЭМК — электронные медицинские карты, RFID — Radio Frequency Identification (радиочастотная идентификация), SBAR — Situation, Background, Assessment, Recommendation (Инструмент структурированной оценки; S — Ситуация, B — Предпосылки, A — Оценка, R — Рекомендация).

Введение

"Врачебная ошибка — третья по значимости причина смерти в США" — с таким сенсационным заявлением выступили исследователи из Университета Джона Хопкинса [1]. Проанализировав отчеты за 8 лет, авторы публикации пришли к выводу, что

в 2013г врачебные ошибки стали причиной 250 тыс. смертей, заняв одну из лидирующих позиций. Причиной недооценки их вклада в общую смертность было названо использование системы кодирования МКБ-10 (Международная классификация болезней 10 пересмотра), не вносящей ятрогению в список

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

[Ким О. Т. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Неблагоприятные события при оказании медицинской помощи являются одной из ведущих причин смерти в мире. Их высокая частота обусловлена растущей сложностью системы здравоохранения.

Что добавляют результаты исследования?

- В публикации обсуждаются причины возникновения неблагоприятных событий, уроки, полученные из других отраслей, связанных с высоким риском, описываются имеющиеся в настоящее время инструменты повышения безопасности оказания медицинской помощи.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Adverse events in medical care are one of the world's leading causes of death. Their high frequency is a result of the growing complexity of the health care system.

What might this study add?

- The publication discusses the causes of adverse events, experiences from other high-risk industries, and describes the tools currently available to improve the safety of medical care.

основных причин смерти. В популярных средствах массовой информации приводится следующий пример: если кто-то споткнется и случайно отключит шнур питания аппарата искусственной вентиляции легких и пациент умрет, причиной, указанной в свидетельстве о смерти, скорее всего, будет дыхательная недостаточность¹. Исследователи отметили, что приоритеты общественного здравоохранения определяются лидирующими причинами смерти, поэтому врачебные ошибки не получают того количества внимания, которого заслуживают². Позже результаты этого исследования были неоднократно раскритикованы за ненадежную научную методологию³. Однако сейчас очевидно, что неблагоприятные события (НС) достаточно часты в медицинской практике и их профилактика является важным приоритетом общественного здравоохранения. В то же время, специалисты в области безопасности пациентов сходятся в необходимости ограничения использования термина "врачебная ошибка". Этот термин несет негативную коннотацию, вызывая вину, гнев, чувство неполноценности у работников здравоохранения, и закрепляет культуру вины. Угроза судебного преследования усугубляет эти эмоции, и приводит к сокрытию инцидента, увеличивая вероятность его повторения⁴. В настоящем обзоре будет использоваться общее понятие "неблагоприятное событие" при оказании медицинской помощи. НС не означает ошибку, халатность или низкое качество лечения,

но указывает на то, что нежелательный клинический результат явился результатом какого-либо аспекта диагностики или терапии, а не основного процесса заболевания [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в результате несоблюдения правил безопасности при оказании медицинской помощи во всем мире страдают миллионы пациентов и гибнет 2,6 млн человек только в странах с низким и средним уровнем дохода. При оказании первичной и амбулаторной медицинской помощи в мире НС происходят у 4 из 10 пациентов, в 80% случаев оно является предотвратимым⁵.

Признавая безопасность пациентов в качестве ключевого приоритета здравоохранения, в 2019г в рамках 72-й сессии ассамблеи ВОЗ, 194 страны объявили 17 сентября Всемирным днем безопасности пациентов⁶. В 2022г его тема была сформулирована как "Безопасное применение лекарственных средств". В рамках Всемирного дня безопасности пациентов в РФ в 2022г были запланированы следующие мероприятия: проведение Всероссийской олимпиады по безопасности в здравоохранении среди работников медицинских организаций, интерактивный опрос пациентов и медицинских работников, тематические пресс-конференции, брифинги и другие мероприятия по актуальным вопросам безопасности пациентов, проведение Всероссийского конкурса "Лидер качества в здравоохранении"⁷.

Целью обзора является анализ частоты НС в здравоохранении, их детерминант и имеющихся в настоящее время инструментов борьбы с НС.

¹ <https://www.forbes.com/sites/ritarubin/2016/05/04/medical-error-is-a-leading-cause-of-death-but-you-wont-see-it-on-the-cdcs-list/?sh=6d4970f1bb35>.

² Антипов В. В., Антипова С. И. Ятрогения как неизбежное явление в медицине XXI века. Часть I. От врачебных ошибок к ятрогении. Медицинские новости. 2017;(4):25-32.

³ <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2139/rapid-responses>.

⁴ Grober ED, Bohnen JM. Defining medical error. Can J Surg. 2005; 48(1):39-44.

⁵ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>.

⁶ Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R6-ru.pdf.

⁷ <http://www.cmkee.ru/events/vsemirnyy-den-bezopasnosti-patsientov-v-2022-godu/>.

История развития дисциплины безопасности пациентов

Несмотря на то, что еще Законами Хаммураби (1755-1752 гг до н. э.) была предусмотрена ответственность за ущерб, нанесенный действием врача⁸, а термин "ятрогения" введен в 1925 г, частота и масштабы предотвратимых НС в медицинской практике не изучались до 1990-х годов XX века [3].

В апреле 1982 г общественность США была шокирована телевизионной программой под названием "Глубокий сон". В ней сообщалось, что ежегодно 6 тыс. американцев умирают или страдают от повреждений мозга из-за НС, связанных с проведением общей анестезии⁹. В 1999 г Институт медицины академии наук США опубликовал уже ставший историческим, доклад "To Err Is Human: Building a Safer Health System" ("Человеку свойственно ошибаться: создание безопасной системы здравоохранения"), призывающий к созданию центра безопасности пациентов, расширению отчетности о НС и разработке программ по повышению безопасности в организациях здравоохранения. Особый интерес средств массовой информации привлекла статистика: в США от 44 до 98 тыс. потенциально предотвратимых смертей в год были связаны с НС, 7 тыс. смертей связаны только с неблагоприятными побочными эффектами лекарственных средств. Для сравнения, в том же году от болезни Альцгеймера умерло <50 тыс. человек, а от употребления наркотических веществ — 17 тыс. человек¹⁰.

Схожие результаты были получены в других странах. Австралийское исследование 1995 г, проанализировавшее медицинские карты >14 тыс. госпитализированных пациентов, показало, что ~16% госпитализаций было связано с НС, из них 51% были потенциально предотвратимыми [4].

В 2000 г экспертная группа Министерства здравоохранения подсчитала, что в больницах Национальной службы здравоохранения Соединенного Королевства каждый год происходит >850 тыс. НС и ~40 инцидентов становятся причиной смерти пациентов [5].

В том же году канадское исследование выявило, что причиной от 141 до 232 тыс. (из 2,5 млн) госпитализаций стали НС, связанные с оказанием медицинской помощи, а от 9 до 23 тыс. случаев смерти от НС были предотвратимыми [6].

Эти и другие многочисленные отчеты привели ВОЗ к выводу, что каждый десятый человек, полу-

чающий медицинскую помощь, пострадает от предотвратимого ущерба⁵.

Безопасность пациентов — это дисциплина, которая возникла в связи с растущей сложностью систем здравоохранения и, как следствие, увеличением вреда, причиняемого пациентам в медицинских учреждениях. Она направлена на снижение количества НС и ущерба, причиняемого пациентам при оказании медицинской помощи. Краеугольным камнем дисциплины является постоянное совершенствование, основанное на извлечении уроков из ошибок и НС⁶.

В настоящее время безопасность пациентов превратилась в молодую, активно развивающуюся дисциплину, вобравшую в себя значительный междисциплинарный опыт из авиации, инженерии, градостроительства, информационных технологий, социологии и психологии.

Время неблагоприятных событий

НС, связанные с фармакотерапией, являются наиболее многочисленными: ежегодные затраты на них во всем мире оцениваются в 42 млрд долларов США, что составляет 0,7% всех расходов на здравоохранение¹¹.

Нозокомиальные инфекции развиваются у 7 и 10% госпитализированных пациентов в странах с высоким и низким/средним уровнем дохода, соответственно¹².

Осложнения после хирургических вмешательств возникают в 25% случаев. Почти 7 млн пациентов ежегодно страдают от последствий операций, 1 млн из них умирает во время операции или сразу после нее¹³.

Небезопасные инъекции в медицинских учреждениях могут служить источником передачи инфекций, в т.ч. вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В и С. Ущерб составляет примерно 9,2 млн лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY — Disability-Adjusted Life Year) [7].

Диагностические ошибки в амбулаторной практике встречаются у ~5% взрослых пациентов, >50% ошибок сопряжены с риском серьезных НС [8].

Небезопасная практика переливания крови подвергает пациентов риску побочных реакций

⁸ Волков И. М. Законы вавилонского царя Хаммураби. М., 1914. ISBN 5446018931, 9785446018932.

⁹ <https://www.apsf.org/article/looking-back-doctor-pierce-reflects/>.

¹⁰ Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. ISBN-10: 0-309-06837-1.

¹¹ Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change. IMS Institute for Healthcare Informatics, Parsippany (NJ) (2012). <https://ssrn.com/abstract=2222541>.

¹² Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1.

¹³ WHO guidelines for safe surgery 2009: safe surgery saves lives. Geneva: World Health Organization; 2009. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44185/9789241598552_eng.pdf?sequence=1.

и передачи инфекции¹⁴. Объединенные данные из 21 страны свидетельствуют о 8,7 серьезных побочных реакций на 100 тыс. компонентов крови¹⁵.

Радиационные инциденты включают случаи избыточного облучения, неправильной идентификации пациента и места воздействия [9]. Анализ 30-летней практики показал, что их частота составляет ~15 случаев на 10 тыс. курсов лучевой терапии [10].

Поздняя диагностика сепсиса и антибиотикорезистентность становится причиной >5 млн смертей в год. Ежегодно в странах с высоким уровнем доходов регистрируется 3,9 млн случаев сепсиса, а в странах с низким и средним уровнем дохода — 6 млн случаев [11].

Венозная тромбоэмболия является причиной примерно трети осложнений, связанных с госпитализацией [12].

Эпидемиологические исследования показали, что частота падений в стационаре составляет 3-5 на 1000 койко-дней, по оценкам Агентства по исследованиям и качеству здравоохранения, ежегодно падают от 700 тыс. до 1 млн госпитализированных пациентов¹⁶.

От пролежней страдают ~2,5 млн пациентов в год. По данным центра по контролю за заболеваниями США в 2004г у 159 тыс. жителей дома престарелых были пролежни, стоимость лечения которых составляет 9,1-11,6 млрд долларов в год. Стоимость индивидуального ухода за пациентом колеблется от 20900 до 151700 долларов США за пролежень. По оценкам Medicare в 2007г, каждая пролежневая язва добавляла 43180 долларов США к расходам на пребывание в больнице¹⁷.

Вышеперечисленные показатели используются как основные триггеры НС в медицинском учреждении¹⁸.

Высокие показатели НС с серьезными последствиями чаще всего наблюдаются в отделениях интенсивной терапии, операционных и часто свя-

заны с пожилым возрастом, высокотехнологичными процедурами, срочностью вмешательства и тяжестью состояния пациента [12].

Безопасность пациентов: терминология

Несмотря на то, безопасность пациентов является одним из приоритетов здравоохранения, а термин "врачебная ошибка" широко используется в обиходе, ее определение остается неуловимым. Понятие "ошибка" находится под влиянием различных контекстов, таких как научные исследования, контроль качества, этика, страхование и законодательные нормы. В основном используются суррогатные маркеры случаев летального исхода, госпитализации или увеличения ее времени, ятрогенных заболеваний, случаев халатности, событий, подлежащих компенсации или получивших особый резонанс и т.д.⁴.

В Федеральном законе РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (ред. от 02.07.2021)" есть упоминания об ответственности за вред, нанесенный гражданам при оказании медицинской помощи, но не раскрывается содержание профессиональной ошибки¹⁹. Более того, на сегодня нет и юридического определения ошибки в профессиональной медицинской деятельности. Уголовный кодекс РФ также не содержит норму, раскрывающую содержание врачебной ошибки. Однако Уголовный кодекс содержит в себе положение о халатности, а также другие статьи, которые могут быть определены как врачебная ошибка, например, заражение пациента ВИЧ-инфекцией, незаконное проведение абортa, незаконное осуществление медицинской или фармацевтической деятельности, причинение смерти или тяжкого вреда по неосторожности, неоказание помощи больному²⁰.

В литературе упоминаются следующие определения:

Врачебная ошибка — ошибка врача в профессиональной деятельности вследствие добросовестного заблуждения при отсутствии небрежности, халатности или невежества.

Врачебная ошибка — ошибка врача при исполнении своих профессиональных обязанностей, являющаяся следствием добросовестного заблуждения и не содержащая состава преступления или признаков проступков.

Врачебная ошибка — неправильное определение болезни врачом (диагностическая ошибка) или неправильное врачебное мероприятие (операция,

¹⁴ Clinical transfusion process and patient safety: Aide-mémoire for national health authorities and hospital management. Geneva: World Health Organization; 2010. http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/who_eht_10_05_en.pdf?ua=1.

¹⁵ Janssen MP, Rautmann G. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM) of the Council of Europe; 2014.

¹⁶ <https://www.ahrq.gov/patient-safety/settings/hospital/fall-prevention/toolkit/index.html/>.

¹⁷ Are we ready for this change? Content last reviewed October 2014. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <https://www.ahrq.gov/patient-safety/settings/hospital/resource/pressureulcer/tool/pu1.html/>.

¹⁸ Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009. (Available on www.IHI.org).

¹⁹ Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция).

²⁰ Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 14.07.2022, с изм. от 18.07.2022) (с изм. и доп., вступ. в силу с 25.07.2022).

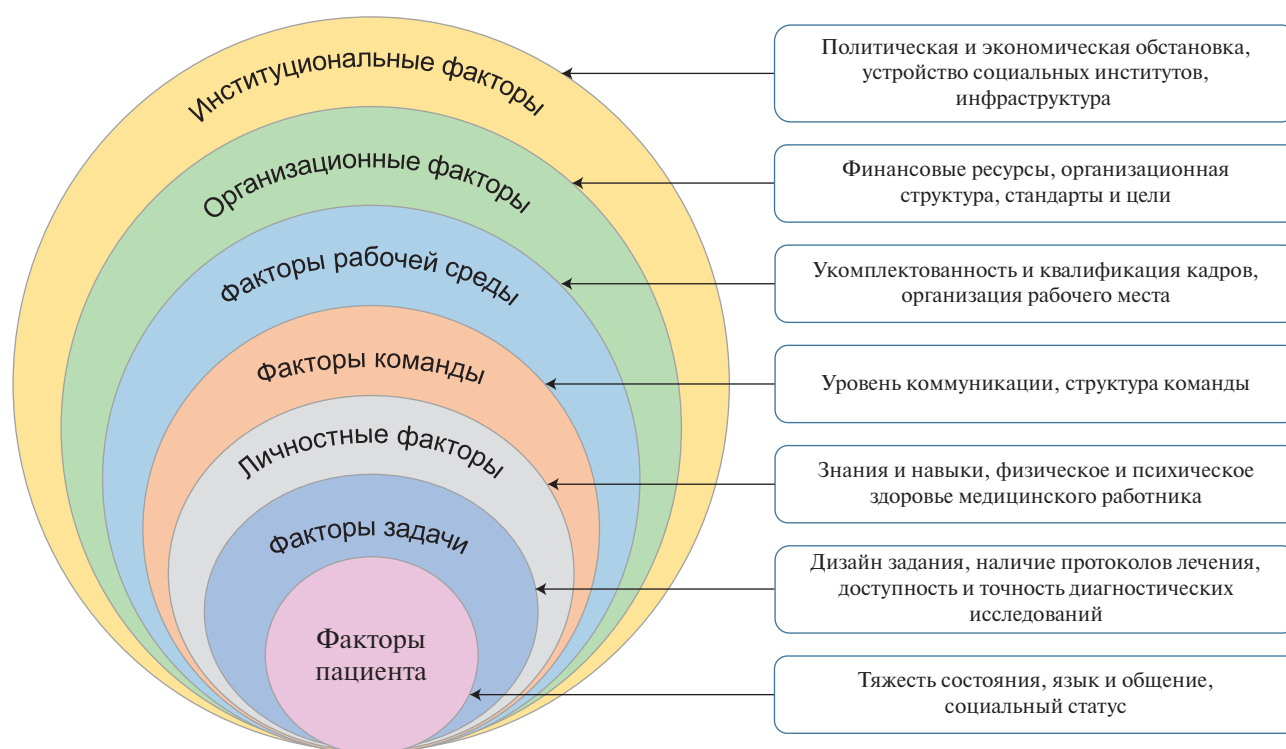


Рис. 1 Факторы, влияющие на качество оказания медицинской помощи.

назначение лекарства и др.), обусловленные добросовестным заблуждением врача.

Врачебная ошибка — неправильное действие (или бездействие) врача, имеющее в своей основе несовершенство современной науки, незнание или неспособность использовать имеющиеся знания на практике.

Каждое из этих определений содержит в себе такое понятие как "добросовестное заблуждение", являющееся смягчающим обстоятельством²¹.

В дисциплине безопасности пациентов вместо термина "врачебная ошибка" используется ряд терминов, таких как "инцидент", "критический инцидент", "неблагоприятное/нежелательное событие", "рискованная ситуация", "промах", "активная/скрытая ошибка". В основе классификации лежат причины, приведшие к неблагоприятному явлению, или результат этих событий. Согласно общему определению, ошибка — акт совершения (неправильных действий) или бездействия (невыполнения действий), который приводит к нежелательному результату или увеличивает потенциал для подобного исхода [13].

Детерминанты НС в медицинской практике

Почему НС так часто встречаются в медицинской практике? Их высокая частота определяется

природой системы здравоохранения, которая характеризуется динамичностью, непрерывно растущей организационной и функциональной сложностью, многогранностью и неопределенностью медицинской науки, а также несовершенством человеческой природы (рисунок 1)²².

Расследование катастроф в отраслях высокого риска (авиация, атомная энергетика и строительство) сформировали системный анализ причин НС в медицинской практике и указали на более эффективные решения проблем безопасности.

1. Системные нарушения

Изучая причину аварии на атомной электростанции Три-Майл-Айленд в 1979г, социолог Чарльз Перроу пришел к выводу, что критические события неизбежны при функционировании сложных технологических систем. Чем сложнее система и сильнее связь между отдельными элементами, тем более тяжелыми и непредсказуемыми являются последствия возможной ошибки. Этот вывод послужил основанием для изучения несчастных случаев как результата взаимодействия систем, и выдвинул на первый план организационные и управленческие факторы в качестве основных причин аварий²³.

²¹ Засыпкина Е. В., Катрунов В. А., Кузнецова М. Н. К вопросу о врачебных ошибках: методология и критерии определения // БМИК. 2016. № 1.

²² Carayon P, Wood KE. Patient safety — the role of human factors and systems engineering. *Stud Health Technol Inform*. 2010;153:23-46.

²³ Perrow C. *Normal Accidents*. ed. L.w.H.-R. Technologies. New York: Basic Books; 1984. p. 464. ISBN 0-465-05143-2-1.

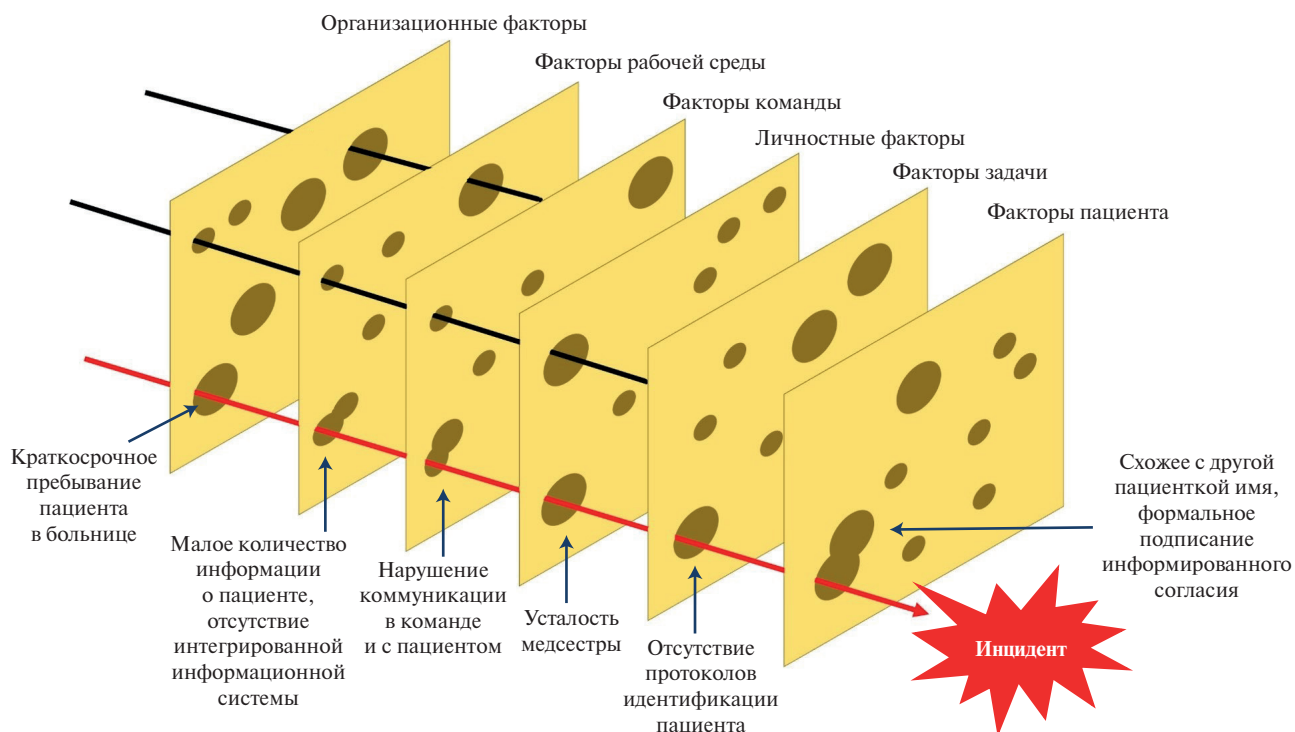


Рис. 2 Модель "швейцарского сыра".

В 1990г психолог Джеймс Ризон, анализируя аварии в области авиации и ядерной энергетики, пришел к фундаментальному пониманию природы предотвратимых НС. Он сделал вывод, что катастрофы почти никогда не вызываются отдельными ошибками, совершенными отдельными лицами. Вместо этого большинство аварий возникает в результате множества мелких ошибок в средах с серьезными базовыми недостатками системы. Ризон использует термины "активные ошибки" и "скрытые ошибки", чтобы отличать ошибки индивидуума от системных нарушений. Активные ошибки почти всегда связаны с персоналом и возникают в точке соприкосновения человека с каким-либо аспектом более крупной системы (например, человеко-машинным интерфейсом). Напротив, скрытые ошибки — это случайные несовершенства в организации процессов, которые позволяют неизбежным активным ошибкам причинить вред [14].

Термины "острый конец" и "тупой конец" соответствуют активной ошибке и скрытой ошибке. Персонал "на острие" может непосредственно осуществлять лечение и уход. "Тупой конец" — это уровни системы здравоохранения, не находящиеся в прямом контакте с пациентами, но влияющие на персонал и оборудование. Ошибки "на острие" классифицируются на промахи и ошибки. Под промахами подразумеваются неудачи, возникшие на фоне конкурирующих сенсорных или эмоциональных отвлекающих факторов, усталости или стресса. Ошибки, напротив, отражают неправиль-

ный выбор и чаще свидетельствуют об отсутствии опыта, недостаточной подготовке или явной халатности²⁴.

Для описания системных недостатков была предложена так называемая модель швейцарского сыра. В ней многоуровневые системы сравниваются со слоями сыра (такого как грюйер или эмменталь), сложенными вместе, где слои — это барьеры для ошибок, а отверстия — дефекты системы, постоянно меняющиеся по размеру и положению в слоях. Авария происходит, когда отверстия в каждом слое совпадают, образуя "траекторию возможности несчастного случая". Из этого следует, что частоту аварий можно снизить, увеличив количество слоев сыра и/или уменьшив размер отверстий в каждом из слоев [15].

Проиллюстрировать эту модель может случай, когда женщине провели инвазивное электрофизиологическое вмешательство, предназначенное для другой пациентки с похожим именем. Тщательный анализ причин выявил ~17 условий, способствующих возникновению инцидента, начиная от организационных факторов (отделение кардиологии использовало систему идентификации по имени, а не по номеру медицинской карты) до факторов рабочей среды (резидент, подозревавший ошиб-

²⁴ Institute of Medicine (US) Committee on Data Standards for Patient Safety; Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, et al., editors. Patient Safety: Achieving a New Standard for Care. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. B, Glossary and Acronym List. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216074/>.

ку, не решился высказать свое мнение, потому что процедура была технически сложной) (рисунок 2). Ни один из этих факторов не был грубым нарушением и прямой причиной НС. Однако системные нарушения коммуникации в команде и с пациентом, отсутствие процедур идентификации личности позволили инциденту произойти. Только после определения всех факторов можно внести эффективные изменения, снижающие вероятность повторения аналогичной ситуации [16].

2. Человеческий фактор

"Врачебные ошибки" — это человеческие ошибки, совершенные лицами, действующими в определенном качестве (врачами, медсестрами), в определенной среде и в особых условиях. Человеческий разум не является непогрешимым, следовательно, результат не всегда может быть безошибочным. Простое стремление к совершенству или наказание лиц, совершающих ошибки, не приведет к повышению безопасности, поскольку невозможно ожидать безупречной работы от людей, работающих в сложных условиях с высоким уровнем стресса. Системный подход утверждает, что выявление и ликвидация факторов, способствующих НС, до того, как они произойдут, будут более плодотворны, чем попытки создать идеальных работников.

Причин, связанных с человеческим фактором, способствующим возникновению инцидентов в секторе здравоохранения, несколько.

2.1. Профессиональное выгорание

Профессиональное выгорание было описано как "синдром психического и физического истощения, когда работник теряет интерес к пациентам, перестает быть удовлетворенным своей работой и формирует негативное мнение о себе". Наиболее важными компонентами выгорания являются эмоциональное истощение, деперсонализация или цинизм и чувство неэффективности (отсутствие личностных достижений)²⁵.

Профессиональное выгорание опасно не только для личностного благополучия медицинских работников, но и представляет угрозу безопасности пациентов. Количество НС при операциях коррелирует со степенью профессионального выгорания и вероятностью судебных разбирательств по поводу халатности. Среди медсестер высокий уровень выгорания связан с высокими показателями смертности пациентов и внутрибольничного инфицирования. У студентов-медиков выгорание связано со снижением чувства альтруизма и злоупотреблением алкоголем. Между показателями синдрома выгорания и НС существует сильная двунаправленная взаимосвязь "доза-реакция", когда ошибки приводят к дистрессу, а дистресс к НС [17].

Факторы риска профессионального выгорания можно разделить на три категории:

Факторы работы. К ним относится чрезмерная нагрузка, продолжительный рабочий день, особенности специальности (например, реаниматология, неотложная помощь), неэффективное использование времени из-за административных требований, высокий риск судебных разбирательств.

Личностные характеристики. Самокритичность, перфекционизм, идеализм, дисбаланс между личной жизнью и работой создают благоприятную почву для развития выгорания. В некоторых исследованиях было обнаружено, что женщины в большей степени подвержены этому феномену.

Организационные факторы, такие как негативное отношение руководства, низкая заработная плата, ограниченные возможности для продвижения по службе и социальной поддержки также ускоряет выгорание [18].

Существуют также доказательства того, что профессиональное выгорание может влиять на отношение к жизни в целом [17].

2.2. Когнитивные искажения

Согласно теории дуального процесса мышления, принятие клинического решения базируется на двух взаимозависимых компонентах. Первый компонент опирается на распознавание образов вследствие подсознательной интеграции данных пациента с предшествующим опытом. Эти образы иначе называют эвристическими правилами. Второй компонент — это аналитическое, сознательное создание дифференциального диагноза, выстраиваемое с использованием проверенных данных литературы. Эвристика оптимизирует решение задач, имеющих большой объем и низкую степень сложности, снижая нагрузку от процессов, связанных с аналитическим мышлением, и направляет решения таким образом, чтобы мозг воспринимал их как наиболее эффективные и экономичные. Аналитические мыслительные процессы применяются в более сложных, нестандартных ситуациях [19].

Принятие решений на основе эвристических правил могут привести к правильному выбору и экономии времени. Но в некоторых случаях они могут привести к искажению восприятия, неточным суждениям, нелогичной интерпретации — тому, что называется когнитивным искажением [20].

Все люди подвержены когнитивным искажениям, и врачи не являются исключением. Исследования показывают, что с когнитивными ошибками связано больше НС, чем с отсутствием знаний или информации. Специальности, наиболее подверженные когнитивным искажениям, — это внутренняя, семейная и неотложная медицина [21–23].

2.3. Рабочая нагрузка

Нехватка персонала и связанная с этим неадекватная рабочая нагрузка прямо коррелируют с уве-

²⁵ Maslach C. Burnout: The Cost of Caring. 3rd Printing ed. Englewood Cliffs, NJ: PrenticeHall, Inc; 1982. p. 192.

личением количества НС. При количественном измерении рабочей нагрузки с использованием девяти индексов отмечалась корреляция между рабочей нагрузкой и количеством НС. Обнаружено, что три из девяти изученных индексов рабочей нагрузки (число приемов пациентов в месяц, количество смен и сверхурочная работа постоянного сестринского персонала) в значительной мере предсказывают НС при подготовке, введении и документировании приема лекарственных средств²⁶.

Отвлекающие факторы на рабочем месте, такие как звонки по телефону, могут иметь долгосрочные последствия. Исследования показывают, что после перерыва на восстановление концентрации и продуктивности может потребоваться до 23 мин. Подсчитано, что воздействие отвлекающих факторов было связано с ухудшением хирургической эффективности, измеряемой временем до завершения и точностью выполнения операции, и со временем оказывает негативный кумулятивный эффект на результаты хирургических вмешательств [24].

2.4. Недостаток квалификации

Очевидно, что одной из самых частых причин НС становится недостаток знаний и опыта у медицинских работников. Существует обратная корреляция между количеством НС, произошедших у медсестер, и опытом их работы [25]. В то же время, у наиболее опытных специалистов происходит меньшее количество инцидентов, однако их ошибки могут иметь очень серьезные последствия для состояния здоровья пациентов [26].

2.5. Нарушение коммуникации

Эксперты по безопасности подчеркивают, что взаимодействие людей друг с другом (как команда) и с окружающей средой (как система) является критически важным фактором в лечебном процессе.

При попытке количественно оценить вклад общения между врачом и пациентом было установлено, что только сбор анамнеза позволил поставить диагноз у 76% пациентов²⁷. Другое исследование показало, что менее половины госпитализированных пациентов могли идентифицировать свой диагноз или названия лекарств при выписке, что может свидетельствовать о неэффективном общении с врачами [27]. Недостаточная осведомленность о состоянии своего здоровья связана с ограничением использования профилактических услуг, низкой приверженностью к лечению и более высоким риском смерти [28]. 71% исков о злоупотреблении служебным положением были инициированы в результате проблем во взаимоотношениях между врачом и пациентом [29].

Не менее важно общение между профессионалами. Нарушения коммуникации внутри медицинской команды были причиной 2/3 серьезных НС [30]. В свою очередь, эффективное общение между медсестрой и врачом оказывало положительное влияние на качество результатов лечения пациентов, например, на повышение удовлетворенности пациентов, сокращение продолжительности пребывания в стационаре и уменьшение нежелательных явлений [31].

В стрессовой обстановке люди, как правило, не могут устно выразить, что они имеют в виду. Даже если это удастся, нет уверенности, что предполагаемые слушатели услышат. Даже если они слышат, нет уверенности, что они поймут. Наконец, даже если они понимают, нет гарантии, что они будут действовать соответственно. Эффективная коммуникация требуется, чтобы предотвратить разрыв между вышеупомянутыми шагами²⁸.

3. Условия окружающей среды

Отмечена связь между НС и длительностью светового дня. Исследование проводилось в Анкоридже на Аляске, где дневное время постепенно меняется с 5,5 ч в декабре до 19,5 ч в июне. Изменение длительности светового дня в течение года приводит к сезонному аффективному расстройству, которое характеризуется повторяющейся депрессией осенью или зимой, которая обычно проходит весной. Более половины НС произошло в первом квартале года: 22% в феврале и 29% в марте²⁹.

4. Сложность технологий

Еще одним ключевым фактором, который определяет НС в секторе здравоохранения, является сложность технологий. Проблемы часто возникают из-за взаимодействия человека с технологией или из-за недостаточного технического обслуживания оборудования. Отсутствие знаний о подготовке и введении лекарств и работе оборудования было причиной 79% НС при внутривенном введении лекарств [32].

5. Сущность медицинской науки

Помимо факторов, связанных с системой здравоохранения и личностных особенностей, существуют факторы, связанные с неопределенным и многогранным характером медицинской науки. Неопределенность скрывается на каждом этапе оказания медицинской помощи (профилактика, диагностика, лечение, уход, исследования), особенно в современных условиях постоянно меняющейся информации. Весьма ярко это проявилось в начале пандемии COVID-19. Пациенты и их родственники не обучены определять конечные гра-

²⁶ Roseman C, Booker JM. Workload and environmental factors in hospital medication errors. *Nurs Res*. 1995;44(4):226-30.

²⁷ Peterson MC, Holbrook JH, Von Hales D, et al. Contributions of the history, physical examination, and laboratory investigation in making medical diagnoses. *West J Med*. 1992;156(2):163-5.

²⁸ Cooke NJ, Salas E, Cannon-Bowers JA, et al. Measuring team knowledge. *Human Factors*. 2000;42(1):151-73.

²⁹ Roseman C, Booker JM. "Workload and environmental factors in hospital medication errors" *Nursing research*. 1995;44(4):226-30.

ницы медицинской науки в случае тяжелых заболеваний и смерти. Каждое медицинское действие затрагивает целостность тела и личность пациента. Каждое вмешательство представляет угрозу, которая рано или поздно будет реализована [33].

Примечательно, что достижения в области технологий и новые научные знания, меняющиеся алгоритмы оказания медицинской помощи и разработка руководств, основанных на фактических данных, способствуют распространению неопределенности в медицинской практике. Неопределенность часто граничит с новыми знаниями, а большие объемы знаний создают большее бремя неопределенности [34].

Составляющие процесса безопасности пациентов и инструменты борьбы с НС

1. Культура безопасности

Выявить и решить проблему можно только в процессе ее обсуждения. Как и в других отраслях, когда происходит НС, люди ищут виновных. Это может показаться естественным, но сопровождается созданием культуры вины, где "Кто" важнее, чем "Почему и как". В последние годы растет понимание того, что такие факторы, как упор на производство, эффективность и контроль затрат, табуирование ошибок и профессиональные нормы перфекционизма среди работников сферы здравоохранения, ведут к культуре, противоречащей безопасности пациентов. Культура безопасности — это те ценности, нормы и модели поведения, связанные с безопасностью пациентов, которые вознаграждаются, поддерживаются, ожидаются и принимаются в организации. Эти убеждения распространяются на все уровни организации (систему, отдел, подразделение) и влияют на действия и поведение персонала во всей организации [35].

Многочисленные исследования показывают связь между позитивной культурой безопасности (где безопасность является общим приоритетом) и снижением количества НС в организации здравоохранения. В свою очередь, организации, не уделяющие внимания культуре безопасности, рискуют столкнуться с увеличением количества НС из-за сокрытия происшествий, высокого уровня выгорания, текучести кадров и роста затрат [36].

При оценке и анализе НС люди, вовлеченные в него, с большей вероятностью будут открыто признавать собственные ошибки, если они знают, что их работа и свобода не подвергаются риску. Это позволяет сформировать гораздо более полную и ясную картину события [37].

2. Доказательная медицина

Клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины (ДМ), повышают эффективность диагностики и лечения

и, следовательно, безопасность пациентов [38]. Однако ДМ имеет ряд как преимуществ, так и ограничений. Процессы в здравоохранении, которые больше всего поддаются ДМ — это те, которые можно стандартизировать или упорядочить. Нестандартные процессы, такие как диагностика и лечение пациента с орфанными заболеваниями и коморбидностью — это случаи, когда ДМ имеет ограниченную применимость. Для повышения безопасности пациентов медицинские организации должны полагаться не только на ДМ, но осознавать необходимость персонализированного подхода к каждому пациенту [39].

3. Эффективная коммуникация с пациентом

Коммуникацию с точки зрения безопасности пациента можно разделить на две категории: предотвращение нежелательных явлений и реакцию на нежелательные явления. Методы эффективной коммуникации включают в себя уважительное и сочувственное обращение с пациентами, применение навыков активного слушания, понимание культурного разнообразия, прав на неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность [40].

Важным является выбор оптимального канала связи врача и пациента. К примеру, письменные (рукописные или электронные) сообщения имеют ряд преимуществ — их можно распространить среди лиц, осуществляющих уход за пациентом, использовать для справочных целей. Они являются не только средством связи, но и обладают юридической силой. Вместе с тем, подобный способ общения может привести к ошибкам из-за пропуска невербальных сообщений (зрительного контакта, позы, тона голоса, кивков головой, жестов). Для улучшения взаимодействия специалисты по безопасности предлагают объединить несколько каналов связи — прямые телефонные звонки для срочной и важной связи, видеоконференции для проведения консультаций, подкрепленные письменными сообщениями [41].

Эффективная коммуникация требует действий не только медицинского персонала, но и пациента. К примеру, на сайте агентства медицинских исследований и качества представлен в виде брошюры список вопросов и действий, которые пациент должен совершить до, во время и после визита к врачу³⁰.

4. Эффективная коммуникация в команде профессионалов

Отсутствие командной работы часто называют основным фактором уязвимости для качества и безопасности помощи. Существует несколько инструментов, используемых для улучшения коммуникации в команде.

Инструмент структурированной оценки SBAR (аббревиатура от Situation, Background, Assessment,

³⁰ <https://www.ahrq.gov/questions/be-engaged/index.html>.

Recommendation) был разработан военными для персонала атомных подводных лодок, позже был использован в авиационной промышленности и в настоящее время рекомендуется для использования в системе здравоохранения. SBAR — это легко запоминающийся механизм для создания беседы, особенно требующей немедленного внимания и действий врача.

Он состоит из 4-х подкомпонентов [42]:

S — Ситуация. Дается краткое определение проблемы и причина беспокойства.

B — Предпосылки. Предоставляется диагноз или причина госпитализации пациента, состояние пациента и история болезни.

A — Оценка. На этом этапе анализируется ситуация для определения плана действия.

R — Рекомендация. Описание того, что именно необходимо в этот период времени.

Систематический обзор, посвященный эффективности внедрения SBAR, показал статистически значимое снижение падений, кровотечений, госпитализаций в отделениях интенсивной терапии и показателей смертности. Однако он может оказаться сложным для лиц, незнакомых с этой методологией, и требует дополнительного обучения [43].

Учебная программа TeamStepps (Team Strategies and Tools to Enhance Performance and Patient Safety) была разработана совместно Министерством обороны и Агентством по исследованиям и качеству здравоохранения США для отработки навыков командной работы среди специалистов здравоохранения. Она основана на модели организационных изменений Джона Коттера и направлена на развитие 4-х компетенций: лидерство, ситуационный мониторинг, взаимная поддержка и коммуникация [44].

В ряде систематических обзоров, посвященных эффективности внедрения TeamSTEPPS, описано заметное улучшение коммуникации в команде, снижение частоты клинических ошибок и повышение удовлетворенности пациентов [45–47].

5. Обнаружение и расследование НС

Традиционные мероприятия по обнаружению нежелательных явлений были сосредоточены на добровольном сообщении об ошибках. Однако исследования установили, что таким образом регистрируется только 10–20% ошибок. Использование триггерных инструментов ("ключей") для выявления НС — эффективный метод измерения общего уровня неблагоприятных явлений в организации здравоохранения. Триггерные инструменты помогают выявить области, требующие улучшения, путем регулярного аудита небольшой выборки записей пациентов [48].

Наиболее широко используемым триггерным инструментом является Global Trigger Tool (GTT), разработанный институтом усовершенствования

здравоохранения США. Он включает инструкции и формы для отслеживания 3-х показателей при оказании медицинской помощи: частоты НС на 1000 пациенто-дней, на 100 поступлений и доли госпитализаций по причине НС. Систематический обзор 48 исследований показал, что частота НС, выявленных с применением GTT, варьировала от 7 до 40% по сравнению с, в среднем, 4%, собранных при отчетности при инцидентах, что подчеркивает проблемы, связанные с надежным сбором данных о количестве инцидентов [49].

Основным методом в расследовании причин НС является анализ первопричин. Изначально разработанный для расследования несчастных случаев на производстве, в настоящее время он используется и в здравоохранении. Ключевым принципом анализа первопричин является выявление основных проблем, увеличивающих вероятность ошибок, избегая обвинения исключительно отдельных лиц. Таким образом, анализ первопричин использует системный подход для выявления как активных ошибок, так и скрытых ошибок. Только после определения всех способствующих факторов можно внести действенные изменения, снижающие вероятность повтора аналогичного инцидента [50].

6. Информационные технологии

Правильно внедренные и активно применяемые медицинские информационные технологии позволят значительно улучшить качество здравоохранения. Согласно исследованию, проведенному RAND Health, система здравоохранения США может ежегодно сэкономить 77 млрд долларов только за счет улучшения эффективности оказания медицинской помощи и удвоить экономию за счет повышения безопасности [51].

Электронные медицинские карты (ЭМК) используются в стационарных и амбулаторных условиях. ЭМК обычно включает в себя функции компьютеризованного ввода предписаний врача, базу лабораторных и инструментальных исследований и часто интегрируется с системой поддержки принятия решений, которая помогает врачу выбрать дозы, способ и частоту приема лекарств, указать на нежелательные межлекарственные взаимодействия. В идеале система создает целостную, разборчивую, исчерпывающую и долговечную запись истории болезни пациента [52].

Обнаружено, что при переходе от бумажных записей к ЭМК удалось уменьшить количество ошибочного приема лекарств, снизить количество побочных эффектов и улучшить соблюдение клинических рекомендаций [51].

Однако обнаружился и ряд проблем, которые необходимо учитывать при дальнейшем внедрении ЭМК в клиническую практику. К ним относятся неудобное отображение информации и сложная

навигация. Дополнительные угрозы безопасности включали ошибки при автоматическом вводе данных пациента и врача, усталость от предупреждений системы (постепенное игнорирование подсказок системы) [52].

Технология штрихкодирования упаковок препаратов позволяет предотвратить ошибочный прием лекарств из группы LASA (Like-alike, sound-alike) — схожих по дизайну упаковки или звучанию названия. Некоторые программные продукты предоставляют клинические рекомендации по применению препаратов при сканировании. Обнаружено, что штрихкодирование препаратов в интеграции с ЭМК может уменьшить ошибки при лекарственной терапии на 50-80% [53].

В то время как сканерам штрих-кода требуется прямая видимость для сканирования каждого кода по отдельности, сканеры RFID (радиочастотной идентификации) могут считывать несколько кодов одновременно. Система RFID — это технология удаленной идентификации с помощью радиоволн; она успешно применяется в таких областях как производство, торговля и логистика. Технология RFID также рассматривается как инновация в здравоохранении, и предоставляет возможности для повышения безопасности, операционной эффективности и экономии средств за счет маркировки лекарственных средств, изделий медицинского назначения, пациентов и персонала [54].

RFID может помочь медсестрам быстро идентифицировать пациентов и назначенные им препараты. Технология RFID уменьшает число ошибок при проведении хирургических операций за счет уникальной идентификации личности пациента, места операции и подсчета количества использованных инструментов. Кроме того, система RFID используется в больницах, где существует риск кражи детей и побега/пропажи пациентов. Системы RFID намного более эффективны для сканирования большого количества предметов, но более дороги и трудоемки, чем штрих-коды [55].

Литература/References

1. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139. doi:10.1136/bmj.i2139.
2. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):599-604. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x.
3. Schiff G, Shojania KG. Looking back on the history of patient safety: an opportunity to reflect and ponder future challenges. *BMJ Qual Saf*. 2022;31(2):148-52. doi:10.1136/bmjqs-2021-014163.
4. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, et al. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust*. 1995;163(9):458-71. doi:10.5694/j.1326-5377.1995.tb124691.x.
5. Donaldson L. An organisation with a memory. *Clin Med (Lond)*. 2002;2(5):452-7. doi:10.7861/clinmedicine.2-5-452.
6. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital

7. Система отчетности об инцидентах

Наконец для того, чтобы медицинские учреждения учились не только на своих, но и на чужих ошибках, во многих странах создана и получила широкое признание система отчетности об инцидентах. Целью отчетности является выявление НС и проблемных областей и, как следствие, разработка мероприятий по предотвращению повторных инцидентов. Также предполагается, что система отчетности ускорит продвижение к культуре безопасности в системе здравоохранения. Исследования последних лет показали, что создание системы отчетности привели к значительным положительным изменениям. В перспективе требуется более четкая формулировка событий, подпадающих под понятие инцидент, поскольку события, которые удалось предотвратить, часто не принимаются во внимание [56-57].

Заключение

Проблемы, с которыми сегодня сталкивается здравоохранение, отчасти являются результатом самого успеха современной медицины. В ответ на увеличение продолжительности жизни и растущую сложность процессов оказания медицинской помощи возросли масштабы НС, происходящих в медицинских учреждениях, что поставило перед системой здравоохранения необходимость оказания не только эффективной, но и безопасной медицинской помощи.

Внедрение системного подхода к предотвращению НС, включающего в себя открытую отчетность, создание междисциплинарных команд, постоянный мониторинг и анализ причин с разработкой методов борьбы, внедрение современных информационных технологий позволит снизить предотвратимые риски для пациента до возможно приемлемого уровня.

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

patients in Canada. *CMAJ*. 2004;170(11):1678-86. doi:10.1503/cmaj.1040498.

7. Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, et al. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(10):809-15. doi:10.1136/bmjqs-2012-001748.
8. Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(9):727-31. doi:10.1136/bmjqs-2013-002627.
9. Boadu M, Rehani MM. Unintended exposure in radiotherapy: identification of prominent causes. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):609-17. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.044.
10. Shafiq J, Barton M, Noble D, et al. An international review of patient safety measures in radiotherapy practice. *Radiother Oncol*. 2009;92:15-21. doi:10.1016/j.radonc.2009.03.007.

11. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259-72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
12. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-71. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488.
13. Voskanyan YuE. The safety of patients and related unfavorable occurrences in medicine: the systematic review. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(4):408-13. (In Russ.). Восканян Ю.Э. Безопасность пациентов и связанные с ней неблагоприятные события в медицине (систематический обзор). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(4):408-13. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-4-408-413.
14. Reason J. The Contribution of Latent Human Failures to the Breakdown of Complex Systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 1990;327(1241):475-84. doi:10.1098/rstb.1990.0090.
15. Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320(7237):768-70. doi:10.1136/bmj.320.7237.768.
16. Chassin MR, Becher EC. The wrong patient. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 4;136(11):826-33. doi:10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00012.
17. Reith TP. Burnout in United States Healthcare Professionals: A Narrative Review. *Cureus*. 2018;10(12):e3681. doi:10.7759/cureus.3681.
18. Moss M, Good VS, Gozal D, et al. An Official Critical Care Societies Collaborative Statement: Burnout Syndrome in Critical Care Healthcare Professionals: A Call for Action. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1414-21. doi:10.1097/CCM.0000000000001885.
19. Norman GR, Monteiro SD, Sherbino J, et al. The Causes of Errors in Clinical Reasoning: Cognitive Biases, Knowledge Deficits, and Dual Process Thinking. *Acad Med*. 2017;92(1):23-30. doi:10.1097/ACM.0000000000001421.
20. Whelehan DF, Conlon KC, Ridgway PF. Medicine and heuristics: cognitive biases and medical decision-making. *Ir J Med Sci*. 2020;189(4):1477-84. doi:10.1007/s11845-020-02235-1.
21. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al.; Harvard Medical Practice Study I. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. 1991. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(2):145-51; discussion 151-2. doi:10.1136/qshc.2002.003822.
22. Royce CS, Hayes MM, Schwartzstein RM. Teaching Critical Thinking: A Case for Instruction in Cognitive Biases to Reduce Diagnostic Errors and Improve Patient Safety. *Acad Med*. 2019;94(2):187-94. doi:10.1097/ACM.0000000000002518.
23. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care*. 2000;38(3):261-71. doi:10.1097/00005650-200003000-00003.
24. Avidan A, Yacobi G, Weissman C, et al. Cell Phone Calls in the Operating Theater and Staff Distractions: An Observational Study. *J Patient Saf*. 2019;15(4):e52-5. doi:10.1097/PTS.0000000000000351.
25. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, et al. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(10):819-36. doi:10.2165/11316560-000000000-00000.
26. Bell BG, Gardner MK, Woltz DJ. Individual differences in undetected errors in skilled cognitive performance. *Learning and Individual Differences*. 1997;9(1):43-61. doi:10.1016/S1041-6080(97)90019-4.
27. Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):991-4. doi:10.4065/80.8.991.
28. Parekh N, Ali K, Davies K, et al. Can supporting health literacy reduce medication-related harm in older adults? *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(3):167-70. doi:10.1177/2042098618754482.
29. Huntington B, Kuhn N. Communication gaffes: a root cause of malpractice claims. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(2):157-61; discussion 161. doi:10.1080/08998280.2003.11927898.
30. O'Toole JK, Starmer AJ, Calaman S, et al. I-PASS Mentored Implementation Handoff Curriculum: Implementation Guide and Resources. *MedEdPORTAL*. 2018;14:10736. doi:10.15766/mep_2374-8265.10736.
31. Wang YY, Wan QQ, Lin F, et al. Interventions to improve communication between nurses and physicians in the intensive care unit: An integrative literature review. *Int J Nurs Sci*. 2017;5(1):81-8. doi:10.1016/j.ijnss.2017.09.007.
32. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003;326(7391):684. doi:10.1136/bmj.326.7391.684.
33. Platts-Mills TF, Nagurny JM, Melnick ER. Tolerance of Uncertainty and the Practice of Emergency Medicine. *Ann Emerg Med*. 2020;75(6):715-20. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.10.015.
34. Ghosh AK, Joshi S. Tools to manage medical uncertainty. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1529-33. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.055.
35. Hemphill RR. Medications and the Culture of Safety: Conference Title: At the Precipice of Quality Health Care: The Role of the Toxicologist in Enhancing Patient and Medication Safety Venue ACMT Pre-Meeting Symposium, 2014 North American Congress of Clinical Toxicology, New Orleans, LA. *J Med Toxicol*. 2015;11(2):253-6. doi:10.1007/s13181-015-0474-z.
36. Morello RT, Lowthian JA, Barker AL, et al. Strategies for improving patient safety culture in hospitals: a systematic review. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(1):11-8. doi:10.1136/bmjqs-2011-000582.
37. Reis CT, Paiva SG, Sousa P. The patient safety culture: a systematic review by characteristics of Hospital Survey on Patient Safety Culture dimensions. *Int J Qual Health Care*. 2018;30(9):660-77. doi:10.1093/intqhc/mzy080.
38. Zegers M, Hesselink G, Geense W, et al. Evidence-based interventions to reduce adverse events in hospitals: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2016;6(9):e012555. doi:10.1136/bmjopen-2016-012555.
39. Nolan P, Bradley E. Evidence-based practice: implications and concerns. *J Nurs Manag*. 2008;16(4):388-93. doi:10.1111/j.1365-2834.2008.00857.x.
40. Ranjan P, Kumari A, Chakrawarty A. How can Doctors Improve their Communication Skills? *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):JE01-4. doi:10.7860/JCDR/2015/12072.5712.
41. Vogel D, Meyer M, Harendza S. Verbal and non-verbal communication skills including empathy during history taking of undergraduate medical students. *BMC Med Educ*. 2018;18(1):157. doi:10.1186/s12909-018-1260-9.
42. Achrekar MS, Murthy V, Kanan S, et al. Introduction of Situation, Background, Assessment, Recommendation into Nursing Practice: A Prospective Study. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2016;3(1):45-50. doi:10.4103/2347-5625.178171.
43. Müller M, Jürgens J, Redaelli M, et al. Impact of the communication and patient hand-off tool SBAR on patient safety: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(8):e022202. doi:10.1136/bmjopen-2018-022202.
44. Kuriyan A, Kinkler G, Cidav Z, et al. Team Strategies and Tools to Enhance Performance and Patient Safety (TeamSTEPPS)

- to Improve Collaboration in School Mental Health: Protocol for a Mixed Methods Hybrid Effectiveness-Implementation Study. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(2):e26567. doi:10.2196/26567.
45. Welsch LA, Hoch J, Poston RD, Parodi VA, Akpınar-Elci M. Interprofessional education involving didactic TeamSTEPPS® and interactive healthcare simulation: A systematic review. *J Interprof Care*. 2018;32(6):657-65. doi:10.1080/13561820.2018.1472069.
 46. Parker AL, Forsythe LL, Kohlmorgen IK. TeamSTEPPS®: An evidence-based approach to reduce clinical errors threatening safety in outpatient settings: An integrative review. *J Healthc Risk Manag*. 2019;38(4):19-31. doi:10.1002/jhrm.21352.
 47. Buljac-Samardzic M, Doekhie KD, van Wijngaarden JDH. Interventions to improve team effectiveness within health care: a systematic review of the past decade. *Hum Resour Health*. 2020;18(1):2. doi:10.1186/s12960-019-0411-3.
 48. Classen DC, Resar R, Griffin F, et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(4):581-9. doi:10.1377/hlthaff.2011.0190. Erratum in: *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(6):1217.
 49. Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(6):640-9. doi:10.1093/intqhc/mzw115.
 50. Charles R, Hood B, Derossier JM, et al. How to perform a root cause analysis for workup and future prevention of medical errors: a review. *Patient Saf Surg*. 2016;10:20. doi:10.1186/s13037-016-0107-8.
 51. Tubaishat A. The effect of electronic health records on patient safety: A qualitative exploratory study. *Inform Health Soc Care*. 2019;44(1):79-91. doi:10.1080/17538157.2017.1398753.
 52. Tapuria A, Porat T, Kalra D, et al. Impact of patient access to their electronic health record: systematic review. *Inform Health Soc Care*. 2021;46(2):192-204. doi:10.1080/17538157.2021.187981.
 53. Leung AA, Denham CR, Gandhi TK, et al. A safe practice standard for barcode technology. *J Patient Saf*. 2015;11(2):89-99. doi:10.1097/PTS.0000000000000049.
 54. Haddara M, Staaby A. RFID Applications and Adoptions in Healthcare: A Review on Patient Safety. *Procedia Comput Sci*. 2018;138:80-8. doi:10.1016/j.procs.2018.10.012.
 55. Ajami S, Rajabzadeh A. Radio Frequency Identification (RFID) technology and patient safety. *J Res Med Sci*. 2013;18(9):809-13.
 56. Ramírez E, Martín A, Villán Y, et al.; SINOIRES Working Group. Effectiveness and limitations of an incident-reporting system analyzed by local clinical safety leaders in a tertiary hospital: Prospective evaluation through real-time observations of patient safety incidents. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(38):e12509. doi:10.1097/MD.00000000000012509.
 57. Klemp K, Zwart D, Hansen J, et al. A safety incident reporting system for primary care. A systematic literature review and consensus procedure by the LINNEAUS collaboration on patient safety in primary care. *Eur J Gen Pract*. 2015;21(Sup1):39-44. doi:10.3109/13814788.2015.1043728.

Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокардиологии

Лимонова А.С.¹, Германова К.Н.^{1,2}, Гантман М.В.², Назарова М.А.^{2,3}, Давтян К.В.¹,
Новиков П.А.², Сукманова А.А.^{1,2}, Тарасов А.В.¹, Харлап М.С.¹, Ершова А.И.¹,
Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики". Москва, Россия; ³Harvard Medical School. Boston, USA

Использование системного подхода к изучению этиологии развития определенной патологии позволяет улучшить понимание патогенеза заболевания, а также разработать более эффективные диагностические и лечебные подходы, в т.ч. улучшить прогнозирование риска его развития. В рамках настоящего обзора будет рассмотрено такое направление междисциплинарных исследований, как нейрокардиология, изучающая систему взаимодействий в рамках оси мозг-сердце. Будут рассмотрены примеры сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с органическими и функциональными нарушениями данной оси, а также проанализированы перспективы исследований в данной области и их трансляционное значение для клинической медицины.

Ключевые слова: нейрокардиология, interoception, сердечно-сосудистые заболевания, жалобы, нейромодуляция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507.

Поступила 26/09-2022

Рецензия получена 30/09-2022

Принята к публикации 17/10-2022



Для цитирования: Лимонова А.С., Германова К.Н., Гантман М.В., Назарова М.А., Давтян К.В., Новиков П.А., Сукманова А.А., Тарасов А.В., Харлап М.С., Ершова А.И., Драпкина О.М. Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3435. doi:10.15829/1728-8800-2022-3435. EDN RGHVPL

Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology

Limonova A.S.¹, Germanova K.N.^{1,2}, Gantman M.V.², Nazarova M.A.^{2,3}, Davtyan K.V.¹, Novikov P.A.², Sukmanova A.A.^{1,2}, Tarasov A.V.¹, Kharlap M.S.¹, Ershova A.I.¹, Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²National Research University Higher School of Economics. Moscow, Russia; ³Harvard Medical School. Boston, USA

The use of a systematic approach to the study of the etiology of a certain pathology makes it possible to improve the understanding of its pathogenesis, as well as to develop more effective diagnostic and therapeutic approaches, including improving the prediction of its risk. Within this review, we will consider such an area of interdisciplinary research as neurocardiology, which studies the brain-heart axis. Examples of cardiovascular diseases associated with organic and functional disorders of this axis will be considered, as well as the prospects for research in this area and their translational significance for clinical medicine.

Keywords: neurocardiology, interoception, cardiovascular diseases, complaints, neuromodulation.

Relationships and Activities. The work was supported by the Russian Science Foundation grant no. 22-15-00507.

Limonova A.S.* ORCID:0000-0003-1500-3696, Germanova K.N. ORCID: 0000-0001-6025-3921, Gantman M.V. ORCID: 0000-0002-4733-8696, Nazarova M.A. ORCID: 0000-0001-5347-5948, Davtyan K.V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Novikov P.A. ORCID: 0000-0003-4102-1580, Sukmanova A.A. ORCID: 0000-0001-5218-7012, Tarasov A.V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Kharlap M.S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: limonova-alena@yandex.ru

[Лимонова А.С.* — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Германова К.Н. — к.м.н., н.с. лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, н.с. Центра нейроразнообразия и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0001-6025-3921, Гантман М.В. — к.м.н., н.с. Центра нейроразнообразия и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0002-4733-8696, Назарова М.А. — к.м.н., н.с. Центра нейроразнообразия и когнитивных исследований, Research fellow, ORCID: 0000-0001-5347-5948, Давтян К.В. — д.м.н., доцент, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Новиков П.А. — к.т.н., н.с. Центра нейроразнообразия и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0003-4102-1580, Сукманова А.А. — лаборант-исследователь лаборатории нейромодуляции и нейровисцеральных исследований, стажер-исследователь центра нейроразнообразия и когнитивных исследований, ORCID: 0000-0001-5218-7012, Тарасов А.В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Харлап М.С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

*Corresponding author:
limonova-alena@yandex.ru

Received: 26/09-2022

Revision Received: 30/09-2022

Accepted: 17/10-2022

For citation: Limonova A. S., Germanova K. N., Gantman M. V., Nazarova M. A., Davtyan K. V., Novikov P. A., Sukmanova A. A., Tarasov A. V., Kharlap M. S., Ershova A. I., Drapkina O. M. Neurovisceral interactions within the brain-heart axis as the basis of neurocardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3435. doi:10.15829/1728-8800-2022-3435. EDN RGHVPL

АД — артериальное давление, ВСП — вызванные сердечные потенциалы, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГМ — головной мозг, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Нейрокардиология — область междисциплинарных исследований, изучающая двунаправленные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце.
- Вследствие повреждения головного мозга возможно нарушение работы сердца.
- Нарушение процессов центральной регуляции может вызывать изменения психических функций и interoception, сопровождающиеся неадекватной обработкой головным мозгом информации от внутренних органов, в частности, от сердца. Это может приводить к формированию кардиологических жалоб при отсутствии выявленной патологии, либо к несвоевременному оказанию медицинской помощи пациентам вследствие отсутствия у них жалоб на изменения в работе сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Систематизирована информация о взаимодействиях в рамках оси мозг-сердце с акцентом на трансляционную роль для клинической практики.

Key messages

What is already known about the subject?

- Neurocardiology is an interdisciplinary field of research that studies the bidirectional interactions within the brain-heart axis.
- Due to brain damage, the heart may malfunction.
- Central dysregulation can cause changes in mental functions and interoception, accompanied by inadequate processing by the brain of information from internal organs, in particular, from the heart. This can lead to cardiac complaints in the absence of a detected pathology, or to untimely provision of care to patients due to the absence of specific complaints.

What do the results of the study add?

- Systematized information about interactions within the brain-heart axis with an emphasis on the translational role for clinical practice.

Введение

Перспективным направлением развития медицины является мультидисциплинарный подход. Такой подход призван улучшить качество медицинской помощи в рамках диагностических процедур и терапевтических воздействий. Особенный интерес представляет изучение взаимодействия различных органов и центральной нервной системы, выполняющей глобальную регуляторную функцию. Взаимодействие двух важнейших органов в организме, мозга и сердца, является ключевым вопросом, волнующим исследователей на протяжении долгого времени [1]. О важности взаимодействия этих органов еще в 1872г написал величайший ученый Ч. Дарвин: "Можно было бы ожидать, что при сильном возбуждении разума он напрямую влиял бы на сердце; пораженное сердце влияет на мозг; состояние мозга в свою очередь снова через блуждающий нерв влияет на сердце; таким образом, при любом возбуждении между этими двумя самы-

ми важными органами тела будет взаимный обмен сигналами и реакциями".

В системе, которая обеспечивает двустороннюю связь между мозгом и сердцем, выделяют, так называемую, центральную автономную сеть (от англ. central autonomic network) [1], которая объединяет структуры больших полушарий головного мозга (ГМ) и ствола мозга. Эта система интегрирует и контролирует автономную регуляцию физиологических и психологических процессов. К основным структурам центральной автономной сети относят островковую кору, медиальную префронтальную кору, переднюю поясную кору, миндалевидное тело, гипоталамус, околоводопроводное серое вещество, парабрахиальный комплекс, ядро одиночного тракта и вентролатеральную часть продолговатого мозга. Также данную связь обеспечивают спинной мозг, мозжечок, экстракардиальные ганглии, включая звездчатый, верхний шейный, средний шейный ганглии, и ряд нервов (в т.ч.

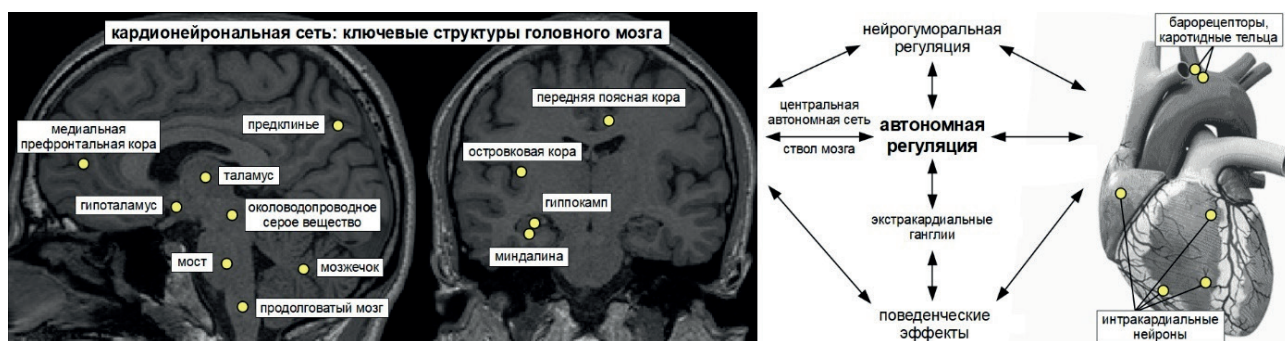


Рис. 1 Общая схема взаимодействий в рамках оси мозг-сердце.

блуждающий нерв, языкоглоточный нерв), медиастинальные узлы и интракардиальные нейроны [2]. Интракардиальные нейроны передают сигнал в ядро одиночного тракта, интраторакальные узлы, ганглии задних корешков спинного мозга или входят в состав рефлекторных дуг, замыкающихся внутри стенки сердца. В ГМ афферентные сигналы от сердца передаются из нижней части ствола и ядра одиночного тракта к околоручковым ядрам и таламусу, которые связаны с островковой, поясной и орбитофронтальной областями коры больших полушарий и миндалевидным телом [3].

С физиологической точки зрения взаимодействие между сердцем и мозгом может быть реализовано посредством нескольких механизмов: синаптическая передача, гуморальная регуляция (в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось), а также посредством действия на иммунную систему через цитокины (такие явления называют "противовоспалительными рефлексам" и они, вероятно, вносят вклад в положительные эффекты стимуляции блуждающего нерва при сердечной недостаточности, например, эфферентная передача по блуждающему нерву подавляет выделение провоспалительных цитокинов макрофагами сердца) [4].

В последние годы все большее развитие получает такая область научных исследований, как "нейрокардиология" [5], связанная с изучением двунаправленных взаимодействий в рамках оси мозг-сердце с акцентом на роль нервной системы. Это направление исследований дополняет уже давно существующую область изучения кардиогенно обусловленной церебральной патологии — кардионеврологию. К настоящему времени накоплен существенный объем данных о том, что при поражении ГМ (например, вследствие перенесенного инсульта) нарушаются процессы реполяризации в сердце, сократимости миокарда, возрастает частота развития нарушений ритма сердца, дестабилизируется артериальное давление (АД).

Другое направление исследований связано с изучением нарушений процессов центральной регуляции и интеграции информации ГМ как причи-

ны развития висцеральной патологии и психосоматических расстройств с преобладанием соматических жалоб. К примеру, одним из рисков развития патологии сердечно-сосудистой системы считают фактор эмоционального стресса. Кроме того, в литературе представлены данные о повышенном риске развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с тревогой и депрессией [6, 7]. В связи с этим в последнее десятилетие возрос научный интерес к изучению interoception работы сердца.

Цель настоящего обзора — анализ литературных данных о взаимодействиях в рамках оси мозг-сердце и систематизация информации в контексте трансляционной роли понимания этих взаимодействий для улучшения диагностических и лечебных подходов у пациентов кардиологического профиля (рисунок 1).

В рамках обзора рассмотрены:

— Примеры взаимодействия в рамках оси мозг-сердце, связанные с изменениями в работе сердца при повреждении ГМ.

— Нарушения процессов центральной интеграции и регуляции со стороны ГМ, которые приводят к изменению психических функций и interoception, что сопровождается неадекватной обработкой ГМ информации от внутренних органов. Такие нарушения могут приводить к формированию кардиологических жалоб при отсутствии выявленной кардиологической патологии.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ, Cyberleninka. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "neurocardiology", "interoception", "heartbeat-evoked potential", "brain", "arrhythmia", "артериальная гипертензия", "ишемическая болезнь сердца". Глубина поиска составила >25 лет, начиная с 1996г. Дополнительно в обзор включены отдельные архивные публикации (ранее 1996г), имеющие принципиальную научную значимость. Данная работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00507.

Результаты

Влияние ГМ на развитие кардиальной патологии

Внезапная сердечная смерть (ВСС). Уже с середины XXв были известны клинические описания кардиологической патологии в ответ на нарушение со стороны центральной нервной системы [8]. Более полувека назад были описаны гистологические изменения в сердце, представленные очагами некроза в области интрамуральных нервных окончаний, у пациентов с интактными коронарными артериями после перенесенного субарахноидального кровоизлияния [9] или инсульта [10]. Похожие изменения кардиомиоцитов описаны при феохромоцитоме и при введении катехоламинов, в связи с чем причиной этих изменений можно считать избыточную активацию симпатической нервной системы [11]. Связь психоэмоционального стресса с развитием нарушений ритма сердца и ВСС также объясняют нарушением автономной регуляции сердечной деятельности. Среди первых задокументированных случаев "смерти от страха" стоит отметить описания профессора Гарвардской медицинской школы WB Cannon (1942г) и целый ряд наблюдений летального исхода после воздействия сильного эмоционального фактора [12]. Известно также о возрастании числа случаев ВСС во время катастроф, например, землетрясений [13], а также увеличении числа жизнеугрожающих желудочковых аритмий среди работающих лиц утром понедельника [14]. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что резкое воздействие стрессового фактора влияет на сердечный ритм, уровень АД, приводит к изменениям реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ) и провоцирует развитие аритмии [15]. Одним из объяснений такого эффекта является избыточная активация симпатoadреналовой системы. Этот вывод также подтверждается экспериментами на животных, где стрессорное воздействие сочеталось со стимуляцией блуждающего нерва, которая предотвращала развитие аритмии в ответ на стресс [16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Помимо роли психологических факторов в развитии ВСС, есть данные о влиянии этих факторов на течение ИБС. По результатам международного исследования INTERHEART, в которое были включены 111119 пациентов с впервые перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и 13648 здоровых добровольцев, в группе пациентов была выявлена более высокая распространенность всех факторов риска (ФР), оцениваемых в исследовании (стресс на работе, дома, связанный с финансовой ситуацией, тяжелое стрессовое событие в прошлом) по сравнению с группой контроля [17]. Более того, в последней версии клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) критерий

наличия стресса присутствует среди ФР развития сердечной патологии. Однако в отличие от таких ФР ИБС, как сахарный диабет, гипертония, гиперлипидемия, для фактора стресса отсутствуют валидированные диагностические и терапевтические подходы в клинической практике врача терапевта/кардиолога.

Исследования показывают, что фактор стресса оказывает воздействие на функционирование оси мозг-сердце даже у здоровых испытуемых. Одним из примеров такого воздействия является изменение электрической активности сердца в ответ на стресс [18]. Еще одно исследование было проведено на группе тридцати врачей без ССЗ (во время неотложного вызова). По результатам анализа ЭКГ у 67% испытуемых отмечалась инверсия зубца Т, а у 33% — депрессия сегмента ST [19]. Примечательно, что при наличии органического субстрата со стороны сердца подобные изменения были еще более выражены [20]. У пациентов с ИБС при выполнении определенных заданий, связанных с развитием стрессового состояния, на ЭКГ были зарегистрированы изменения реполяризации [15], являющиеся известным ФР и предиктором развития желудочковой аритмии. Результаты экспериментальных работ на животных также подтверждают, что стрессовое воздействие способно усугублять последствия ишемии миокарда. В исследовании на собаках условия ишемии миокарда создавались с помощью окклюзии коронарной артерии, после чего животному создавали стрессовое состояние (давая еду другому животному, которая не была доступна первой собаке). На фоне воздействия стресса у собаки развивалась фибрилляция желудочков [21]. При этом развитие фибрилляции желудочков могло быть предотвращено хирургическим повреждением путей между лобной долей и миндалевидным телом [22] или внутримозговым введением β-адреноблокаторов [23]. Связь между стрессовым/сильным эмоциональным воздействием и ИБС опосредована функционированием вышеупомянутой центральной автономной сети, к которой относится миндалевидное тело. В исследованиях, в которые были включены пациенты с ИБС, при проведении позитронно-эмиссионной томографии показано, что развитие стресс-индуцированной ишемии связано с повышением кровотока во время стрессового состояния в областях, входящих в центральную автономную сеть [24], а выраженность этой активации ассоциирована с повышенным риском ССЗ, независимо от прочих ФР, по данным проспективного исследования [25]. В качестве возможных механизмов взаимосвязи стресса и повышения риска ССЗ авторы выявили нарушение автономной регуляции (на основании анализа вариабельности сердечного ритма) и иммунного ответа (посредством определения в крови уровней интер-

лейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка) после выполнения заданий, создающих для испытуемых стрессовую ситуацию. Таким образом, авторы исследования предлагают рассматривать активацию росто-медиальной префронтальной коры как потенциальный новый метод стратификации сердечно-сосудистого риска и подчеркивает важность исследований взаимодействий оси мозг-сердце [25].

Данные о возможных механизмах взаимосвязи стресса и ССЗ получены в проспективном исследовании с проведением позитронно-эмиссионной томографии — компьютерной томографии [26]. В него было включено 293 испытуемых >30 лет без ССЗ на момент включения. Медиана периода наблюдения составила 3,7 лет, за это время были зарегистрированы следующие сердечно-сосудистые события: ИМ, нестабильная стенокардия, периферический атеросклероз, инсульт, сердечная недостаточность, впервые возникшая стенокардия. Было выявлено, что повышенная активность в области миндалевидного тела в покое являлась предиктором развития сердечно-сосудистых событий независимо от прочих известных ФР. Дополнительно оценивалась активность гематопозитических органов (костного мозга и селезенки), уровень воспаления в артериальной стенке (на основании анализа захвата ^{18}F -FDG в стенке аорты и каротидных артерий). Было показано, что связь активности миндалевидного тела и развитие ССЗ опосредована уровнем артериального воспаления, которое, в свою очередь, связано с активностью костного мозга. Также на отдельной группе испытуемых было выполнено одномоментное исследование, подтвердившее гипотезу о влиянии уровня стресса на активность миндалевидного тела.

Нарушения ритма сердца при эпилепсии. О тесной взаимосвязи электрической активности мозга и сердца свидетельствует тот факт, что во время эпилептических приступов регистрируются изменения ритма и проводимости со стороны ЭКГ [27], изменения реполяризации в сердце, а также возможно развитие желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков на фоне отсутствия установленных ССЗ [28]. В качестве возможных механизмов такой взаимосвязи рассматривают центральный эфферентный механизм аритмогенеза, а также каналопатии, затрагивающие ионные каналы сердца и ГМ.

Кардиоваскулярные эффекты автономной дисфункции при синуклеинопатиях.

Синуклеинопатии, или заболевания, ассоциированные с накоплением синуклеина, — это группа нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся широким спектром патологических проявлений от когнитивных нарушений до двигательных дисфункций. Наиболее известными из

этой группы являются болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия и деменция с тельцами Леви. Одним из синдромов, значимо влияющих на качество жизни пациента при этих заболеваниях, является поражение автономной нервной системы. К основным кардиологическим проявлениям этого синдрома относят нейрогенные ортостатическую гипотензию и гипертензию в положении лежа. Причины этих симптомов находят в нарушении компенсаторной вазоконстрикции и поражении нейронов центральной нервной системы, участвующих в формировании барорефлекса [29].

Кардиальные эффекты поражения островковой коры. Существенный пул исследований посвящен такому ключевому компоненту центральной автономной сети, как островковая кора, которая расположена в глубине латеральной борозды, отделяющей височную долю от теменной и лобной. На настоящий момент известно, что поражение островковой коры при инсульте приводит к нарушениям реполяризации кардиомиоцитов, возрастанию частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) и других нарушений ритма сердца, а также нарушению сократимости миокарда, развитию кардиомиопатии такоцубо, дестабилизации АД [30]. В одном из ранних исследований, в которое было включено 5 пациентов, интраоперационно выполнялась прямая стимуляция островковой коры во время хирургического лечения по поводу эпилепсии (лобэктомия). Стимуляция левой островковой коры приводила к депрессорному эффекту на частоту сердечных сокращений и АД, а правой — к противоположному [31], хотя в последующих исследованиях получены противоречивые данные по части латерализации функций островковой коры, и вопрос точной локализации различных функций требует дальнейших исследований. Стимуляции левой островковой коры в исследованиях на животных приводила к удлинению интервала QT, депрессии ST, различным нарушениям ритма и проводимости сердца, в т.ч. асистолии [32]. В исследовании Christensen A, et al. (2005) [33] было включено 179 пациентов с острым инсультом, у 43 из которых зона инфаркта мозга включала островковую кору. У таких пациентов чаще развивались нарушения ритма сердца, а поражение правой островковой коры, по результатам множественной логистической регрессии, ассоциировалось с увеличением общей смертности (отношение шансов (ОШ) 6,2, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5-25,2) в течение 3 мес. наблюдения после перенесенного инсульта, независимо от тяжести инсульта, объема поражения и возраста. В другом исследовании [34], включавшем 299 пациентов с острым инсультом, продемонстрирована связь поражения правой островковой коры с временной динамикой тропонина, но не его исходным уровнем. Такие данные могут

свидетельствовать о роли правой островковой коры в регуляции функционирования автономной нервной системы, а ее избыточная симпатическая активация вследствие дисфункции может приводить к повреждению миокарда. Еще в одном исследовании повышение активности симпатической нервной системы в случае повреждения островковой коры при инсульте было подтверждено с помощью определения уровня метанефринов в крови [35]. Данные проспективного исследования [36] свидетельствуют также и о повышенном риске сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, ИМ, стенокардия, сердечная недостаточность) после инсульта/транзиторной ишемической атаки в случае попадания в зону поражения левой островковой коры среди лиц, не имевших ИБС. В исследовании Abboud H, et al. (2006) в течение 5 лет проводилось наблюдение за пациентами после перенесенного инсульта [37]. Поражение правой островковой коры повышало как риск смерти от всех причин в течение двух лет (отношение рисков 2,11; 95% ДИ: 1,27-3,52), так и сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 2,00; 95% ДИ: 1,00-3,93), с поправкой на пол, возраст, наличие ССЗ в анамнезе.

Несмотря на имеющиеся научные данные, факт наличия поражения островковой коры не учитывается врачами-кардиологами, в т.ч. при оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с инсультом в анамнезе. Важно отметить, что данный отдел ГМ повреждается у трети пациентов, перенесших полушарный инфаркт мозга [38] поскольку находится в бассейне средней мозговой артерии.

Кардиомиопатия такоцубо. В рамках рассмотрения кардиологической патологии при нарушении функционирования оси мозг-сердце следует упомянуть кардиомиопатию такоцубо, хорошо известную специалистам кардиологического профиля. Одним из предлагаемых механизмов развития заболевания является нарушение автономной регуляции в ответ на стрессорное воздействие, сопровождающееся избыточной секрецией катехоламинов [39]. В исследовании с проведением функциональной магнитно-резонансной томографии, у 54 пациентов с данной патологией выявлено снижение функциональной коннективности ключевых структур, интегрирующих контроль над лимбической и автономной нервной регуляцией (включая миндалевидное тело, гиппокамп, островковую кору, поясную извилину). Известно, что кардиомиопатия такоцубо может быть осложнением субарахноидального кровоизлияния [40], более того имеются данные о связи поражения именно островковой коры с развитием данного состояния после инсульта [41].

Интероцептивное восприятие работы сердца

Определение interoception. Интероцепция — восприятие сигналов, связанных с гомеостазом

организма. Данное направление физиологии было заложено выдающимся советским ученым Владимиром Николаевичем Черниговским еще в первой половине XXв. В последнее десятилетие научный интерес к этой проблеме возрос. В 2019г сообществом NIH Blueprint for Neuroscience Research была проведена научная сессия, целиком посвященная interoception и ее роли в развитии заболеваний нервной системы. А совсем недавно, в 2021г, специальный выпуск одного из наиболее авторитетных журналов в области нейронаук, "Trends in Neurosciences", был посвящен теме interoception.

С середины прошлого века прочно укоренилось мнение, что interoception влияет не только на восприятие работы внутренних органов, но и на эмоциональное состояние человека [42]. Вместе с тем, современные данные указывают и на обратное влияние эмоционального состояния и особенностей восприятия на ощущение работы внутренних органов и на их функционирование [43]. Более того, результаты исследований показывают, что пациенты с рядом психических расстройств (панические атаки, нарушение пищевого поведения, депрессия, генерализованное тревожное расстройство) демонстрируют нарушение точности interoceptive восприятия, при этом чаще других проводилась оценка именно сердечной interoception [44].

В контексте кардиологии наибольшее внимание в исследованиях уделяется interoception сердечных сокращений (кардиоцепции, от англ. "cardioception"). Это явление исследуется как в нормальной физиологии для изучения того, как здоровые люди ощущают свое сердцебиение, так и при патологии, когда пациенты предъявляют жалобы на ощущение "перебоев" в работе сердца, "слишком сильного" сокращения, дискомфорта, давления и болей в грудной клетке.

Оценка кардиоцепции. *Субъективные методы оценки кардиоцепции.* Для оценки того, в какой степени человек ощущает свои сердечные сокращения, чаще всего используют задания, требующие субъективного самоотчета. В тесте с подсчетом числа сердечных сокращений (heartbeat counting task) участник исследования считает свои сердечные сокращения за заданный период времени и сообщает исследователю их число. В других модификациях теста испытуемый либо нажимает на кнопку в момент ощущения сокращения сердца [45], либо выбирает, какая серия звуковых сигналов синхронна его сердечному ритму. При этом сигнал каждой серии подается с различной задержкой от R-пика ЭКГ, регистрируемой у испытуемого во время проведения теста [46]. Недавно был предложен вариант теста, когда в соответствии с собственными ощущениями испытуемый настраивает периодичность сигналов на смартфоне таким образом, чтобы они

стали синхронными ударам сердца [47]. При этом на результат тестов с подсчетом сердечных сокращений может влиять индекс массы тела, положение тела во время проведения теста, функциональное состояния (покой/физическая нагрузка).

Субъективные методы оценки кардиоцепции могут сопровождаться артефактами. Во-первых, ответ может основываться не на реальном ощущении собственных сердечных сокращений, а на знании своей обычной частоты сердечных сокращений. Во-вторых, можно зарегистрировать импульсы не от интерорецепторов, а от рецепторов другой модальности. Например, человек может ощущать пульсацию сосудов в пальцах, если палец прислонен к предмету, или при помощи экстракардиальных рецепторов в случае опоры спиной о спинку стула, что может завышать чувствительность у отдельных испытуемых. Чтобы избежать артефактов, во время проведения этих тестов даются определенные инструкции. Учитывая вышеизложенные ограничения субъективных тестов, особый интерес представляет объективная оценка интероцепции.

Объективная оценка кардиоцепции. Отражением обработки корой ГМ афферентной информации о сердечных сокращениях являются вызванные сердечные потенциалы (ВСП), регистрируемые при параллельной записи электроэнцефалографии и ЭКГ [48]. Эти потенциалы не являются артефактом ЭКГ при регистрации поверхностной электроэнцефалографии, что доказано интракраниальной регистрацией электрической активности мозга.

В качестве источника ВСП описаны передняя поясная извилина, островковая кора, префронтальная кора и вторичная соматосенсорная кора. Активация островковой и вторичной соматосенсорной коры была подтверждена при функциональной магнитно-резонансной томографии на фоне выполнения теста с подсчетом числа сердечных сокращений [49].

ВСП рассматривают как метод объективной оценки интероцепции, результаты применения которого ассоциированы с результатами субъективных тестов [50].

Роль интероцепции в формировании кардиологических жалоб. В ряде случаев в клинической практике сталкиваются с ситуацией наличия жалоб на нарушения работы внутренних органов, в то время как объективное обследование не выявляет структурного субстрата, позволяющего объяснить природу этих жалоб. Например, нередко встречаются пациенты, которые отмечают ощущения перебоев в работе сердца, учащенное сердцебиение и предъявляют ряд других жалоб кардиологического профиля при отсутствии объективных признаков заболевания. Так, при сплошном обследовании пациентов, которые обращались в многопрофильную больницу по поводу ощущения усиленного

сердцебиения как основной жалобы, в 31% случаев причина жалоб определялась как психиатрическая (паническое расстройство, генерализованное расстройство и др.). В этом исследовании были выявлены предикторы наличия жалоб на дискомфортное ощущение сердцебиения при отсутствии кардиологической патологии: женский пол, паническое расстройство, низкая точность в тесте с подсчетом числа сердечных сокращений, ощущение нарушений сердцебиения во время проведения теста с подсчетом сердечных сокращений, высокая частота сердечных сокращений, низкий уровень физической активности, высокая частота панических атак (на уровне тенденции), выраженный страх телесных ощущений и симптомы депрессии. В связи с этим авторы предлагают ввести скрининг на паническое расстройство и тест с подсчетом сердечных сокращений в рутинное обследование пациентов с жалобами на сердцебиения [51].

Зачастую развитие симптоматики при отсутствии верифицированной патологии на основании клинико-инструментальных методов обследования объясняют стрессом и патологическим эмоциональным фоном. В целом, комплекс естественных физиологических изменений на фоне стресса принято связывать с активацией автономной нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Вместе с тем было показано, что стресс, как и эмоциональный фон в целом, оказывает влияние на центральную обработку внешних стимулов и физиологических процессов, происходящих в организме. Результаты целого ряда работ [52-55] представляют доказательства обработки соматосенсорной информации и эмоций одними и теми же структурами нервной системы, которые на уровне коры ГМ представлены орбитофронтальной, островковой и поясной зонами. Именно эти участки коры ГМ вместе с соматосенсорной корой принято ассоциировать с феноменом интероцепции. Исследование интероцепции у пациентов с психической патологией, реализующейся, в основном, соматическими симптомами, показали изменения в центральной обработке при сравнении со здоровыми добровольцами. Подобные изменения были зафиксированы у пациентов с соматоформным расстройством [56], нарушением пищевого поведения [57], паническим расстройством, генерализованным тревожным расстройством [58]. Таким образом, можно предположить наличие связи между изменениями интероцептивной обработки и восприятием работы внутренних органов, а также жалобами, которые пациент формулирует на приеме у врача. Предполагается, что наличие жалоб на нарушения в работе сердечно-сосудистой системы в отсутствие объективных признаков патологии также могут быть связаны с нарушением интероцепции. В связи с изменением базового нейрофи-

зиологического профиля пациента во время обработки ГМ стимулов, поступающих от сердца, происходит амплификация сигнала и, таким образом, нормальная работа органа воспринимается как патологическое нарушение.

В литературе также встречаются указания на связь между нарушением интероцепции и алекситимией [59]. Алекситимия — это характеристика, связанная со снижением способности распознавать свои эмоции и трудностями в их описании. Есть данные, подтверждающие, что при алекситимии чаще возникают ошибочные интерпретации телесных ощущений, например, пациент может воспринимать физический дискомфорт, связанный с эмоциональным напряжением и тревогой, как признаки сердечной патологии. В отечественной литературе такие состояния описаны в рамках кардионевроза [60] и маскированных депрессий, когда психическая патология пациентом воспринимается через совокупность симптомов общесоматического и неспецифического профиля [61].

Отдельный клинический интерес представляет ситуация, когда пациент со значимой патологией внутренних органов длительное время не обращается за медицинской помощью, поскольку не ощущает симптомов заболевания. В психиатрии описан феномен сегментарной деперсонализации: дефицита телесного самосознания, сопровождающегося снижением чувствительности к боли и другим проявлениям нарушений функции внутренних органов [62]. Людям с проявлениями сегментарной деперсонализации свойственен низкий уровень тревоги о здоровье, как следствие, нарушение приема терапии и рекомендаций врача, и в целом нереалистично позитивная оценка своего соматического статуса. Среди пациентов кардиолога встречаются и те, кто не ощущает перебоев в работе сердца и других нарушений гемодинамики, в подобных случаях перенесенная ишемия миокарда или серьезные нарушения ритма могут быть случайной находкой во время профилактического обследования. В статьях по кардиологии можно встретить упоминание бессимптомной аритмии [63], среди ФР развития (в т.ч. дисциркуляторные изменения, возраст, метаболический синдром). Вместе с тем, отсутствие жалоб на патологию при наличии верифицированного клинического диагноза отчасти может объясняться и изменениями центральной обработки сигналов, поступающих от сердца — нарушениями интероцепции.

Исследование кардиоцепции у пациентов кардиологического профиля

В исследовании Barsky A, et al. (1993) [46] изучалось, как связана интероцепция сердечной деятельности с наличием жалоб на учащенное, неритмичное сердцебиение. В исследование было включено 145 пациентов, направленных на проведение

суточного мониторирования ЭКГ в связи с жалобами на ощущение сердцебиения, и 70 здоровых добровольцев. Интероцепция сердечной деятельности оценивалась с помощью одной из модификаций теста с определением сердечных сокращений (выбор серии звуковых сигналов, которые подаются с различной задержкой от зубца R ЭКГ, регистрируемой у испытуемого в момент проведения теста). По результатам этого теста 20,7% пациентов с жалобами на сердцебиение и только 4,7% испытуемых из группы контроля продемонстрировали высокий уровень интероцепции сердца. По мнению авторов исследования, данные результаты можно объяснить с двух позиций. С одной стороны, исходно более высокий уровень кардиоцепции может быть причиной того, что человек почувствует сердцебиение и обратится к врачу. С другой стороны, когда человек однажды обратился к врачу по поводу какого-то симптома, то в последующем у него возрастает интероцепция, иначе говоря, пациент уже начинает внимательнее мониторировать внутренние ощущения, как следствие, возрастает уровень кардиоцепции.

В другое исследование, посвященное изучению особенностей кардиоцепции у пациентов с жалобами на сердцебиения [64], были включены 193 пациента, которые на основании кардиологического обследования были распределены на следующие группы: 1) пациенты с аритмией (ФП/наджелудочковой тахикардией), 2) пациенты с экстрасистолью и 3) пациенты, предъявляющие жалобы на сердцебиения во время синусового ритма. В качестве контроля выступала группа лиц без жалоб на сердцебиения и без тревожных расстройств. Для оценки кардиоцепции проводился тест с подсчетом числа сердечных сокращений. У пациентов с аритмией точность выполнения данного теста была выше, чем у пациентов с синусовым ритмом (ОШ 5,4, $p < 0,01$) и группы контроля (ОШ 3,6, $p < 0,05$).

Исследования с применением объективного метода оценки интероцепции сердца (ВСП) у пациентов с кардиологической патологией к настоящему времени практически отсутствуют. О развитии дефицита интероцепции вследствие нарушения именно афферентного потока к ГМ может свидетельствовать исследование Yoris A, et al. (2018), в котором авторы продемонстрировали, что у пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии нарушается интероцепция по сравнению со здоровыми добровольцами — у пациентов была снижена модуляция амплитуды ВСП по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов было исключено наличие нейрокогнитивных нарушений, атрофии ГМ, изменений со стороны белого вещества, а также отсутствовали различия по сравнению с группой контроля в показателях морфометрии и функциональной коннективности (по данным магнитно-резонансной томографии ГМ) [45].

В недавно опубликованном исследовании [65] было показано, что амплитуда ВСП в группе пациентов с персистирующей формой ФП ($n=56$) снижена по сравнению с группой контроля ($n=56$), сопоставимой по возрасту, полу, индексу массы тела. Интересно, что различия в амплитуде сохранялись после поправки на параметры сердечной деятельности (ударный объем, АД, продолжительность RR-интервала), а также после исключения из анализа пациентов с сопутствующими ССЗ (сердечная недостаточность, ИМ и операция коронарного шунтирования в анамнезе). В пользу того, что данное снижение амплитуды не связано с физиологическим шумом, который присутствует при регистрации электроэнцефалографии у пациентов с ФП, или нарушением работы ГМ, что также может происходить на фоне длительной ФП, а отражает особенности взаимодействия ГМ и сердца, свидетельствует тот факт, что наиболее выраженное снижение амплитуды соответствовало электродам, являющимися проекциями правой островковой коры, которая связана с процессами interoцепции и генерацией ВСП. В качестве возможного объяснения данного феномена авторы рассматривают снижение чувствительности барорефлекса, которое описано у пациентов с ФП. Барорецепторы, в свою очередь, наиболее вероятно задействованы в передаче информации от сердца к мозгу и генерации вызванных сердечных потенциалов. Новые исследования в данной области в будущем, возможно, смогут объяснить причину бессимптомной ФП, которая имеет особую клиническую значимость, поскольку такие пациенты не обращаются за медицинской помощью и, соответственно, не получают антикоагулянтной терапии.

Значение оси мозг-сердце в клинической практике

Изучение оси мозг-сердце уже нашло практическое значение в клинической медицине.

В последнее десятилетие все чаще применяют стимуляцию различных отделов нервной системы, нейромодуляцию, для лечения нарушений ритма сердца. Используют как инвазивные (например, торакальная эпидуральная анестезия и блокада звездчатого ганглия) [66, 67], так и неинвазивные методы [68].

Применение нейромодуляции, особенно неинвазивной, для лечения нарушений ритма сердца представляется перспективным, учитывая, что среди пациентов с экстрасистолией нередко встречаются лица молодого возраста, вынужденные длительно принимать симптоматическое лечение. На данный момент при длительном использовании нейромодуляции изучена в основном периферическая стимуляция блуждающего нерва. Есть данные об эффективности инвазивной стимуляции блуждающего нерва при сердечной недостаточности [69], для профилактики ФП и воспаления в послеоперационном периоде [70]. Неинвазивная стиму-

ляция блуждающего нерва была эффективна при пароксизмальной ФП [71]. Опубликованы сообщения о случаях эффективности блокады звездчатого ганглия при "электрическом шторме" [66] и желудочковых аритмиях при кардиогенном шоке после ИМ [67]. Также проведено исследование стимуляции барорецепторов, где она была эффективна при резистентной артериальной гипертензии [72].

Кроме того, существует группа расстройств, при которых нарушение interoцепции является центральной проблемой — соматоформные расстройства по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (расстройства с соматическими симптомами по МКБ 11 пересмотра). Применение нейромодуляции при данных расстройствах могло бы быть перспективным, однако систематический обзор [73] показывает, что нейромодуляция в основном применяется для лечения двигательных функциональных расстройств, а не соматоформных расстройств с преобладанием interoцептивных симптомов. Перспективным представляется выявить объективные показатели нарушений interoцепции при соматоформных расстройствах, чтобы повысить надежность диагностики и облегчить маршрутизацию пациентов с кардиологическими жалобами без выявляемой патологии сердца к психиатру.

С учетом связи поражения определенных отделов ГМ (например, островковой коры) с повышенным риском развития ССЗ представляется перспективным проведение исследований, которые бы позволили разработать шкалы сердечно-сосудистого риска, учитывающие данные особенности. Такие шкалы могли бы улучшить диагностические и терапевтические подходы у лиц, первично имеющих неврологическую патологию. При этом уже сейчас после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения рекомендовано проведение суточного мониторинга ЭКГ и эхокардиографии в острый период и через 4-6 нед. после события.

Shah A, et al. (2021) [1] рассматривают развитие парадигмы превентивной поведенческой кардиологии с акцентом на оценку функционирования автономной нервной системы. При выявлении лиц с ее неадекватной избыточной активацией, в т.ч. на стрессовый фактор, а также наличием сопутствующей психиатрической патологии (например, депрессии) применение различных терапевтических вмешательств (поведенческих, с использованием биологической обратной связи, нейромодулирующих подходов) для их коррекции позволило бы предупредить развитие ряда ССЗ.

Заключение

Таким образом, нейрокардиология представляет междисциплинарную область знаний, фундаментальные и клинические исследования в кото-

рой позволят разработать новые терапевтические и профилактические подходы для пациентов кардиологического профиля.

Литература/References

- Shah A, Wittbrodt M, Bremner J, et al. Cardiovascular pathophysiology from the cardioneural perspective and its clinical applications. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(3):172-7. doi:10.1016/J.TCM.2021.03.001.
- Ardell JL, Armour JA. Neurocardiology: Structure-Based function. *Compr Physiol*. 2016;6(4):1635-53. doi:10.1002/cphy.c150046.
- Critchley HD, Harrison NA. Visceral Influences on Brain and Behavior. *Neuron*. 2013;77(4):624-38. doi:10.1016/j.neuron.2013.02.008.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9. doi:10.1038/NATURE01321.
- van der Wall EE. The brain-heart connection; a round trip. *Netherlands Hear J*. 2011;19(6):269-70. doi:10.1007/s12471-011-0161-x.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT462.
- Olafiranye O, Jean-Louis G, Zizi F, et al. Anxiety and cardiovascular risk: Review of Epidemiological and Clinical Evidence. *Mind Brain*. 2011;2(1):32-7.
- Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J*. 1947;33(6):796-806. doi:10.1016/0002-8703(47)90025-2.
- Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg*. 1969;30(5):521-31. doi:10.3171/jns.1969.30.5.0521.
- Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke*. 1984;15(6):990-3. doi:10.1161/01.STR.15.6.990.
- Cheung RTF, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol*. 2000;57(12):1685-8. doi:10.1001/archneur.57.12.1685.
- Engel GL. Sudden and rapid death during psychological stress. Folklore or folk wisdom? *Ann Intern Med*. 1971;74(5):771-82. doi:10.7326/0003-4819-74-5-771.
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334(7):413-9. doi:10.1056/NEJM199602153340701.
- Peters RW, McQuillan S, Resnick SK, et al. Increased Monday incidence of life-threatening ventricular arrhythmias. Experience with a third-generation implantable defibrillator. *Circulation*. 1996;94(6):1346-9. doi:10.1161/01.CIR.94.6.1346.
- Lampert R, Shusterman V, Burg MM, et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):372-7. doi:10.1046/J.1540-8167.2005.40580.X.
- DeSilva RA, Verrier RL, Lown B. The effects of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog. *Am Heart J*. 1978;95(2):197-203. doi:10.1016/0002-8703(78)90463-5.
- Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
- Child N, Hanson B, Bishop M, et al. Effect of mental challenge induced by movie clips on action potential duration in normal human subjects independent of heart rate. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(3):518-23. doi:10.1161/CIRCEP.113.000909.
- Toivonen L, Helenius K, Viitasalo M. Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):774-9. doi:10.1016/S0735-1097(97)00222-2.
- Taggart P, Batchvarov VN, Sutton P, et al. Repolarization changes induced by mental stress in normal subjects and patients with coronary artery disease: Effect of nitroglycerine. *Psychosom Med*. 2009;71(1):23-9. doi:10.1097/PSY.0b013e31818a1d56.
- Verrier RL, Hagestad EL, Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation*. 1987;75(1):249-54. doi:10.1161/01.CIR.75.1.249.
- Skinner JE, Reed JC. Blockade of frontocortical-brain stem pathway prevents ventricular fibrillation of ischemic heart. *Am J Physiol*. 1981;240(2). doi:10.1152/AJPHEART.1981.240.2.H156.
- Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, et al. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res*. 1990;66(2):259-70. doi:10.1161/01.RES.66.2.259.
- Bremner JD, Campanella C, Khan Z, et al. Brain Correlates of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Psychosom Med*. 2018;80(6):515. doi:10.1097/PSY.0000000000000597.
- Moazzami K, Wittbrodt MT, Lima BB, et al. Higher Activation of the Rostromedial Prefrontal Cortex During Mental Stress Predicts Major Cardiovascular Disease Events in Individuals With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020;142(5):455-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044442.
- Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834-45. doi:10.1016/S0140-6736(16)31714-7.
- Terian RA, Davtyan KV, Serdyuk SE, et al. Electrocardiographic presentation at ictal and postictal periods of epileptic seizure. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):92-102. (In Russ.) Терян Р.А., Давтян К.В., Сердюк С.Е., Драпкина О.М. Электрокардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):92-102. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-92-102.
- Surges R, Taggart P, Sander JW, et al. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*. 2010;51(5):738-44. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02571.x.
- Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):372. doi:10.1002/MDS.27344.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: A new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(4):174-82. doi:10.1016/j.jash.2010.05.001.
- Oppenheimer S, Gelb A, Girvin J, et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992;42(9):1727-32. doi:10.1212/WNL.42.9.1727.
- Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, et al. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mecha-

- nism of sudden death? Brain Res. 1991;550(1):115-21. doi:10.1016/0006-8993(91)90412-o.
33. Christensen H, Boysen G, Christensen AF, et al. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(2):269-71. doi:10.1136/JNNP.2004.037531.
34. Krause T, Werner K, Fiebach J, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex is related to myocardial injury. Ann Neurol. 2017;81(4):502-11. doi:10.1002/ANA.24906.
35. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. Neuroreport. 2004;15(2):357-61. doi:10.1097/00001756-200402090-00029.
36. Laowattana S, Zeger SL, Lima JAC, et al. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. Neurology. 2006;66(4):477-83. doi:10.1212/01.wnl.0000202684.29640.60.
37. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, et al. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. Ann Neurol. 2006;59(4):691-9. doi:10.1002/ANA.20806.
38. Pasquini M, Laurent C, Kroumova M, et al. Insular infarcts and electrocardiographic changes at admission: results of the PRognostic of Insular Cerebral infarctS Study (PRINCESS). J Neurol. 2006;253(5):618-24. doi:10.1007/S00415-006-0070-X.
39. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local Release of Catecholamines From the Hearts of Patients With Tako-Tsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. Circ J. 2008;72(1):106-8. doi:10.1253/CIRCJ.72.106.
40. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. Circulation. 2005;112(21):3314-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239.
41. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2008;64(5):547-54. doi:10.1002/ANA.21459.
42. Craig AD. Human feelings: Why are some more aware than others? Trends Cogn Sci. 2004;8(6):239-41. doi:10.1016/j.tics.2004.04.004.
43. Chen WG, Schloesser D, Arensdorf AM, et al. The Emerging Science of Interoception: Sensing, Integrating, Interpreting, and Regulating Signals within the Self. Trends Neurosci. 2021;44(1):3-16. doi:10.1016/j.tins.2020.10.007.
44. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, et al. Interoception and Mental Health: A Roadmap. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2018;3(6):501-13. doi:10.1016/j.bpsc.2017.12.004.
45. Yoris A, Abrevaya S, Esteves S, et al. Multilevel convergence of interoceptive impairments in hypertension: New evidence of disrupted body-brain interactions. Hum Brain Mapp. 2018;39(4):1563-81. doi:10.1002/hbm.23933.
46. Barsky A, Cleary P, Brener J, et al. The perception of cardiac activity in medical outpatients. Cardiology. 1993;83(5-6):304-15. doi:10.1159/000175986.
47. Plans D, Ponzo S, Morelli D, et al. Measuring interoception: The phase adjustment task. Biol Psychol. 2021;165:108171. doi:10.1016/J.BIOPSYCHO.2021.108171.
48. Park HD, Blanke O. Heartbeat-evoked cortical responses: Underlying mechanisms, functional roles, and methodological considerations. Neuroimage. 2019;197:502-11. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.04.081.
49. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. Nat Neurosci. 2004;7(2):189-95. doi:10.1038/NN1176.
50. Pollatos O, Kirsch W, Schandry R. Brain structures involved in interoceptive awareness and cardioafferent signal processing: A dipole source localization study. Hum Brain Mapp. 2005;26(1):54-64. doi:10.1002/hbm.20121.
51. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med. 1996;100(2):138-48. doi:10.1016/S0002-9343(97)89451-X.
52. Kragel PA, LaBar KS. Somatosensory Representations Link the Perception of Emotional Expressions and Sensory Experience. eNeuro. 2016;3(2):169-77. doi:10.1523/ENEURO.0090-15.2016.
53. Fanghella M, Gaigg SB, Candidi M, et al. Somatosensory Evoked Potentials Reveal Reduced Embodiment of Emotions in Autism. J Neurosci. 2022;42(11):2298-312. doi:10.1523/JNEUROSCI.0706-21.2022.
54. Zamariola G, Frost N, Van Oost A, et al. Relationship between interoception and emotion regulation: New evidence from mixed methods. J Affect Disord. 2019;246:480-5. doi:10.1016/J.JAD.2018.12.101.
55. Pinna T, Edwards DJ. A Systematic Review of Associations Between Interoception, Vagal Tone, and Emotional Regulation: Potential Applications for Mental Health, Wellbeing, Psychological Flexibility, and Chronic Conditions. Front Psychol. 2020;11:1792. doi:10.3389/FPSYG.2020.01792/BIBTEX.
56. Sugawara A, Terasawa Y, Katsunuma R, et al. Effects of interoceptive training on decision making, anxiety, and somatic symptoms. Biopsychosoc Med. 2020;14(1):1-8. doi:10.1186/S13030-020-00179-7/TABLES/1.
57. Khalsa SS, Berner LA, Anderson LM. Gastrointestinal Interoception in Eating Disorders: Charting a New Path. Curr Psychiatry Rep. 2022;24(1):47. doi:10.1007/S11920-022-01318-3.
58. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. Brain Struct Funct. 2010;214(5):451. doi:10.1007/S00429-010-0258-9.
59. Scarpazza C, Zangrossi A, Huang YC, et al. Disentangling interoceptive abilities in alexithymia. Psychol Res. 2021;86(3):844-57. doi:10.1007/S00426-021-01538-X.
60. Matyushenko EN. Cardiac neurosis: modern state of the problem (review of foreign literature). Part 2. Mental Disorders in General Medicine. 2018;1:19-30. (In Russ.) Матюшенко Е. Н. Кардионевроз: современное состояние проблемы (обзор иностранной литературы). Часть 2. Психические расстройства в общей медицине. 2018;1:19-30.
61. Smulevich AB. Depression as a general medical problem: clinical and therapy issues. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2006;3:4-10. (In Russ.) Смулевич А. Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;3:4-10.
62. Ternovaya ES, Volel BA, Syrkina EA, et al. Personality disorders and cardiovascular disease (on model of cardioperosonified syndromes). Sechenovskij vestnik. 2014;2(16):42-8. (In Russ.) Терновоя Е. С., Волель Б. А., Сыркина Е. А. и др. Расстройства личности и сердечно-сосудистые заболевания (на модели кардиоперсонифицированных синдромов. Сеченовский вестник. 2014;2(16):42-8.
63. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. Clin Cardiol. 2017;40(6):413-18. doi:10.1002/CLC.22667.
64. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings DC, et al. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. Psychosom Med. 2000;62(5):693-702. doi:10.1097/00006842-200009000-00014.
65. Kumral D, Al E, Cesnaite E, et al. Attenuation of the Heartbeat-Evoked Potential in Patients With Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8(10):1219-30. doi:10.1016/J.JACEP.2022.06.019.

66. Patel RA, Priore DL, Szeto WY, et al. Left Stellate Ganglion Blockade for the Management of Drug-Resistant Electrical Storm. *Pain Med.* 2011;12(8):1196-8. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01167.x.
67. Loyalka P, Hariharan R, Gholkar G, et al. Left stellate ganglion block for continuous ventricular arrhythmias during percutaneous left ventricular assist device support. *Texas Hear Inst J.* 2011;38(4):409-11.
68. Jiang Y, Po SS, Amil F, et al. Non-invasive Low-level Tragus Stimulation in Cardiovascular Diseases. *Arrhythmia Electro-physiol Rev.* 2020;9(1):40-6. doi:10.15420/aer.2020.01.
69. De Ferrari GM. Vagal stimulation in heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):310-20. doi:10.1007/S12265-014-9540-1.
70. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag B, et al. Low-Level Vagus Nerve Stimulation Suppresses Post-Operative Atrial Fibrillation and Inflammation: A Randomized Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(9):929-38. doi:10.1016/j.jacep.2017.02.019.
71. Stavrakis S, Stoner J, Humphrey M, et al. TREAT AF (Trans-cutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(3):282-91. doi:10.1016/J.JACEP.2019.11.008.
72. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, et al. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertens.* 2009;54(3):530-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134023.
73. Oriuwa C, Mollica A, Feinstein A, et al. Neuromodulation for the treatment of functional neurological disorder and somatic symptom disorder: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(3):280-90. doi:10.1136/JNNP-2021-327025.

Роль профессиональных сообществ в становлении молодого специалиста

Иванова А. А.^{1,2}, Макогон Н. В.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: профессиональные медицинские сообщества, новое поколение, молодежные секции.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/10-2022

Принята к публикации 20/10-2022



Для цитирования: Иванова А. А., Макогон Н. В. Роль профессиональных сообществ в становлении молодого специалиста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3446. doi:10.15829/1728-8800-2022-3446. EDN RQHMBU

Role of professional associations in the development of a young specialist

Ivanova A. A., Makogon N. V.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ). Moscow, Russia

Keywords: professional medical associations, new generation, youth sections.

Relationships and Activities: none.

Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Makogon N. V.* ORCID: 0000-0003-3288-7315.

*Corresponding author: nikimakogon@gmail.com

Received: 18/10-2022

Accepted: 20/10-2022

For citation: Ivanova A. A., Makogon N. V. Role of professional associations in the development of a young specialist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3446. doi:10.15829/1728-8800-2022-3446. EDN RQHMBU

РОПНИЗ — Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний.

Профессиональные медицинские сообщества объединяют специалистов различных областей медицины, ведущих активную научную и практическую деятельность. Под эгидой всероссийских обществ и ассоциаций проводятся крупнейшие конгрессы, съезды и конференции, где специалисты имеют возможность представлять результаты своих исследований, обмениваться опытом, укреплять международное и межрегиональное взаимодействие. Подобные сообщества возглавляют эксперты и ведущие специалисты своих областей знаний. Среди

важнейших функций профессиональных обществ можно выделить:

- образовательную деятельность,
- организацию тематических мероприятий,
- формирование рабочих групп и секций, занимающихся узкоспециализированными проблемами,
- разработку клинических рекомендаций,
- выявление проблем системы здравоохранения и предложение их решений,
- внедрение новых программ медицинской помощи,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikimakogon@gmail.com

[Иванова А. А. — врач-кардиолог, м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Макогон Н. В.* — врач-кардиолог, м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3288-7315].

- координацию деятельности специалистов по всей стране [1].

Образовательная деятельность профессиональных ассоциаций является важнейшим звеном системы непрерывного профессионального образования, играет решающую роль в поддержании квалификации специалистов. Примером этому могут служить многочисленные программы, которые разрабатываются ведущими университетами страны совместно с профессиональными сообществами [2]. В большинстве случаев образовательные мероприятия носят односторонний характер: эксперты делятся своими знаниями, а менее опытные молодые специалисты выступают в роли слушателей. Очевидно, что для активной работы в составе профессионального сообщества необходимо обладать клиническим и научным опытом, быть экспертом в определенной области. У молодых специалистов также есть потребность в самореализации, представлении собственных научных данных, практике публичных выступлений, однако недостаток опыта, неуверенность в себе или отсутствие профессиональных связей со старшими коллегами могут препятствовать их развитию в профессиональных ассоциациях.

В настоящее время медицинское образование представляет собой непрерывный континуум, являясь частью которого будущий специалист получает доступ к неограниченным информационным ресурсам, а также имеет возможность воспользоваться поддержкой той организации, где он получает образование [3]. В большинстве ведущих медицинских университетов страны учреждены многочисленные студенческие организации с разнообразным функционалом. Студенческие научные общества занимаются организацией студенческих научных кружков, молодежных конференций, фестивалей и съездов, профкомы обучающихся координируют работу общественных, культурных и спортивных секций и сообществ, налаживают взаимодействие профессорско-преподавательского состава и учащихся [4]. Студенты имеют возможность обратиться за поддержкой к членам студенческих организаций или вступить в их состав и получить первый опыт научной деятельности, подготовить свои первые публичные выступления. Более того, во время обучения студенты могут присоединиться к работе клинических и научных подразделений своего высшего учебного заведения. В рамках внеучебной деятельности совершенствуются и так называемые "soft skills" — коммуникативные навыки, навыки презентации докладов, взаимодействие с коллегами и пациентами [5]. Во время обучения в ординатуре и аспирантуре молодым специалистам также оказывается помощь и содействие со стороны организации, в которой они получают образование [6].

По окончании программ профессионального медицинского образования молодой специалист приступает к трудовой деятельности на своем первом рабочем месте. Значительная часть выпускников программ специалитета становится врачами первичного звена здравоохранения в амбулаторно-поликлинических учреждениях, где научные подразделения часто отсутствуют. Определенная часть выпускников становятся врачами частных медицинских учреждений, где в большинстве случаев также отсутствуют научные подразделения. На данном этапе у молодого специалиста формируется запрос на самореализацию, ответ на который способны дать профессиональные медицинские ассоциации, а именно, их молодежные подразделения [7].

В большинстве крупных профессиональных медицинских сообществ созданы рабочие группы, секции и общества, которые ведут активную деятельность, направленную на поддержку молодых специалистов. Например, в составе Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) функционирует секция "Специалисты нового поколения", основной целью которой является формирование комфортной рабочей и научной среды для молодых специалистов здравоохранения, обеспечение возможностей для самореализации молодежи со всей страны при помощи очного и дистанционного взаимодействия с использованием инновационных подходов [8]. Среди ключевых задач секции — содействие молодым специалистам в планировании, организации и проведении научных исследований и лечебной работы, организация образовательных мероприятий для обмена знаниями и опытом, обеспечение взаимодействия начинающих специалистов и экспертов в различных областях медицины. Работа в секции открывает возможности для взаимодействия с другими секциями РОПНИЗ, закладывает фундамент для построения личного бренда врача, что обеспечивает закономерный личностный и профессиональный рост [9]. В течение 2021 и 2022 гг члены секции представляли РОПНИЗ на всероссийских конференциях и конгрессах, выступали организаторами ряда молодежных мероприятий и симпозиумов, активно взаимодействовали с молодежными ассоциациями других профессиональных сообществ, становились победителями и призерами всероссийских конкурсов и олимпиад. Члены секции "Специалисты нового поколения" отмечают, что членство в секции открывает возможности для реализации собственных идей, позволяет получить опыт публичных выступлений, уникальный организаторский, научный и клинический опыт.

Профессиональные компетенции, которые получают участники молодежных подразделений медицинских ассоциаций, способствуют более быстрому профессиональному росту и всестороннему

развитию. Накопленный опыт и взаимодействие с ведущими специалистами интересующей области знаний обеспечивают эффективную интеграцию в профессиональную среду. Таким образом, моло-

дежные секции и рабочие группы всероссийских медицинских обществ являются важнейшим звеном системы, которая направлена на повышение профессионального уровня молодых врачей и ученых.

Литература/References

1. Astanina SYu. Issues of reforming professional medical education in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3192. (In Russ.) Астанина С. Ю. Вопросы реформирования профессионального медицинского образования в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3192. doi:10.15829/1728-8800-2022-3192.
2. Sirotkina OV, Ishchuk TN, Parmon EV Shlyakhto EV. Issues of medical specialists education. foundation of institute of independent professional experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(9):41-5. (In Russ.) Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В., Шляхто Е. В. Вопросы качества подготовки медицинских специалистов. Формирование института независимых профессиональных экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(9):41-5. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-41-45.
3. Astanina SYu. Innovations in medical education — advantages and risks. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3S):3359. (In Russ.) Астанина С. Ю. Инновации в медицинском образовании — преимущества и риски. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3S):3359. doi:10.15829/1728-8800-2022-3359.
4. Sirotkina OV, Ischuk TN, Golubeva IS, et al. Improvement of continuing medical education. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4176. (In Russ.) Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Пармон Е. В. и др. Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4176. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4176.
5. Kudinova MA, Shaydyuk OYu. Development of personal competencies of a cardiologist. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4680. (In Russ.) Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю. Необходимость развития личностных компетенций врача-кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4680. doi:10.15829/1560-4071-2021-4680.
6. Artyukhina AI, Chizhova VM, Chumakov VI. Personalized pedagogical learning of highly qualified residents and postgraduate students. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(S1):3160. (In Russ.) Артюхина А. И., Чижова В. М., Чумаков В. И. Персонализированный подход к педагогической подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(S1):3160. doi:10.15829/1728-8800-2022-3160.
7. Vertkin AL. Polyclinics physician education — in the center of a problematic triangle. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):4-7. (In Russ.) Верткин А. Л. Образование поликлинического врача — в центре треугольника проблем. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):4-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-4-7.
8. Drapkina OM. Information technologies in cardiology: potential for further development. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):23-7. (In Russ.) Драпкина О. М. Информационные технологии в кардиологии. Перспективы развития. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):23-7. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-23-27.
9. Bezzubenko OI. The brand status of a doctor as the basis of professional and personal growth of a medical specialist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3349. (In Russ.) Беззубенко О. И. Бренд-статус врача как основа профессионального и личностного роста медицинского специалиста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3349. doi:10.15829/1728-8800-2022-3349.

Давид Меерович Аронов. К 90-летию со дня рождения

30 октября 2022г исполняется 90 лет известному ученому-кардиологу, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову. Д. М. Аронов родился в Бухаре в 1932г. Прекрасные способности и сила характера позволили молодому человеку в 1949г поступить в Ташкентский государственный медицинский институт и с отличием закончить его. После окончания института Д. М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. М. В. Фрунзе, далее — врачом в Бухарской областной больнице. Впервые в истории Бухарской области Д. М. Аронов организовал электрокардиографический кабинет, где было выполнено его первое научное исследование по электрической альтернации сердца, результаты которого были опубликованы в научной печати. Это предопределило дальнейшие устремления молодого доктора — научная кардиология.

В 1959г Д. М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А. Л. Мясниковым. По окончании Д. М. Ароновым аспирантуры и защиты кандидатской диссертации в 1963г академик А. Л. Мясников предложил перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в своем институте.

Молодой ученый Д. М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. В 1968г его научный руководитель Е. И. Чазов предложил Д. М. Аронову работу в первом в СССР отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного научного направления. С тех пор успешное развитие кардиологической реабилитации и в СССР, и в России тесно связано с именем профессора Д. М. Аронова, как основоположника этого направления. Разработки Д. М. Аронова в области кардиореабилитации положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда (ИМ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР и России.

В 1971г Д. М. Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) молодого возраста.

Д. М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по раннему ускорению темпов активации больных острым ИМ в противовес господствовавшей в то время те-



ории максимального покоя в течение многих недель. Им было организовано раннее назначение тренирующих нагрузок больным, перенесшим ИМ. Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий Д. М. Ароновым была создана оригинальная "сквозная" система 7-ступенчатой двигательной активности больных. Д. М. Аронов первым начал длительные физические тренировки больных после ИМ, обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983г), что в последующие годы получило признание во всех международных и национальных рекомендациях. Также им разработаны эффективные и безопасные программы физических тренировок, двигательной активности и предложены нормативы оптимальных физических нагрузок для больных ИБС, в т.ч. в бытовых условиях.

Впервые в СССР Д. М. Аронов разработал и выполнил нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших ИМ. Он автор новых для России работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ИБС. Давид Меерович внес большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к применению в условиях современной России и используются в настоящее время.

Как лидер реабилитационного направления, Д. М. Аронов в 90-е годы прошлого столетия (годы социальных потрясений в России) еще более активизировал свою научную деятельность, стимулировал восстановление реабилитационного направления в РФ, активно защищал позиции кардиореабилитации в системе нашего здравоохранения.

В реальных условиях современного здравоохранения России им были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Являясь членом экспертного совета Минздрава России, Аронов Д. М. принимает активное участие в разработке новых Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (острым ИМ, после инвазивных вмешательств на сосудах сердца и коронарного шунтирования).

Д. М. Аронов известен своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза и лечению атеросклероза и ИБС. Он является автором 19 охраняемых объектов интеллектуальной собственности, 20 руководств, 17 монографий, 45 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 650 печатных работ в рецензируемых российских и зарубежных научных журналах, индексируемых в российских и международных базах цитирования.

Профессор Д. М. Аронов опубликовал ряд книг по кардиологии, которые становятся классическими для его последователей и учеников; это "Коронарная недостаточность у молодых" (1975г), "Реабилитация больных ишемической болезнью сердца" в соавторстве с И. К. Шхвацабая (1978, 1988гг), главы "Функциональные пробы с физическими нагрузками" и "Врачебно-трудовая экспертиза и трудоспособность при сердечно-сосудистых заболеваниях" в руководстве для врачей по кардиологии под редакцией Е. И. Чазова (1982, 1992гг). В 2000г вышла его книга "Лечение и профилактика атеросклероза", в 2002г — книга "Функциональные пробы в кардиологии", в 2021г — книга "Кардиореабилитация и вторичная профилактика". Для многих практикующих врачей книги Д. М. Аронова стали настольными.

Д. М. Аронов — автор многих научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как "Сердце под защитой" (издана миллионным тиражом), "Как стать здоровыми после инфаркта миокарда". Он является лидером в создании образовательной программы для пациентов, перенесших ИМ, и их родственников.

Д. М. Аронов — основатель отечественной научной школы кардиологической реабилитации, талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под руководством Д. М. Аронова защищено >40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д. М. Аронов ведет огромную научно-общественную работу. Он является председателем рабочей группы "Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии" и членом правления Российского кардиологического общества, членом правления Национального общества по атеросклерозу. Д. М. Аронов регулярно организывает Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. В 2011г профессор Д. М. Аронов инициировал создание Общероссийской общественной организации "Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики", став его президентом.

Международным признанием деятельности Д. М. Аронова является избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной федерации кардиологов (1992-2004гг). Он член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член Европейского общества кардиологов, член правления международной ассоциации "Друзья сердца по всему миру".

Д. М. Аронов — член редакционного совета 7 отечественных и двух международных журналов, главный редактор журнала "CardioСоматика" (Кардиосоматика).

Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович щедро делится своими знаниями с учениками и коллегами.

В научном и медицинском мире Д. М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача. Ученики, сотрудники и редколлегия журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" сердечно поздравляют уважаемого Давида Мееровича Аронова с юбилеем, и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов

Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б.

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

Методические рекомендации "Психоэмоциональные факторы риска в амбулаторной практике" разработаны как практический документ для медицинских специалистов терапевтического профиля, работающих в первичном амбулаторном звене здравоохранения, с целью расширения и совершенствования знаний, а также оказания медицинской помощи взрослому населению в рамках изучаемой темы. Методические рекомендации включают информационно-содержательную часть для медицинских специалистов и практическую часть для пациентов, представленную в формате памяток. Методические рекомендации включают основные разделы: определение, структура и эпидемиология психоэмоциональных факторов риска, психоэмоциональные факторы риска в клинике внутренних болезней, скрининг психоэмоциональных факторов риска в рамках терапевтического приема, профилактика и коррекция психоэмоциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, немедикаментозная помощь пациентам, фармакотерапия психоэмоциональных расстройств.

Методические рекомендации предназначены для медицинских специалистов терапевтического профиля, работающих в первичном амбулаторном звене здравоохранения, для специалистов, разраба-

тывающих и реализующих образовательные программы для пациентов, а также для ординаторов терапевтического профиля.

Ключевые слова: психоэмоциональные факторы риска, депрессия, тревога, стресс, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/05-2022

Рецензия получена 25/05-2022

Принята к публикации 20/09-2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438. EDN SAGMPE 

Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists

Drapkina O. M., Shishkova V. N., Kotova M. B.

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

Methodological guidelines "Psychoemotional risk factors in outpatient practice" were developed as a practical document for primary care physicians in order to expand and improve knowledge, as well as provide care to the adult population within the studied theme. The methodological guidelines include an information and content part for medical specialists and a practical part for patients, presented in the format of memos. The guidelines include the main sections: definition, structure and epidemiology of psychoemotional risk factors, psychoemotional risk factors in the clinics of internal diseases, screening of psychoemotional risk factors, prevention and correction of psychoemotional risk factors for noncommunicable diseases, non-drug care for patients, pharmacotherapy of psychoemotional disorders.

The guidelines are intended for primary care physicians, for specialists who develop and implement educational programs for patients, as well as for therapeutic residents.

Keywords: psychoemotional risk factors, depression, anxiety, stress, chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shishkova V. N.* ORCID: 0000-0002-1042-4275, Kotova M. B. ORCID: 0000-0002-6370-9426.

*Corresponding author: veronika-1306@mail.ru

Received: 18/05-2022

Revision Received: 25/05-2022

Accepted: 20/09-2022

For citation: Drapkina O. M., Shishkova V. N., Kotova M. B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for internists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3438. EDN SAGMPE

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: veronika-1306@mail.ru

Состав рабочей группы:

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шишкова В. Н.* — д.м.н., в.н.с., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, ORCID: 0000-0002-1042-4275, Котова М. Б. — к.п.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6370-9426].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АР — аффективные расстройства, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ПЭМ — психоэмоциональный, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Оглавление

Введение	98
Определение, структура и эпидемиология психоэмоциональных факторов риска.....	98
Психоэмоциональные факторы риска в клинике внутренних болезней	99
Скрининг психоэмоциональных факторов в рамках терапевтического приема	101
Профилактика и коррекция (немедикаментозная помощь) психоэмоциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний	101
Фармакотерапия психоэмоциональных расстройств.....	104
Приложения	109
Список литературы	113

Введение

В настоящее время отмечается увеличение распространенности расстройств психического здоровья среди населения стран Европы [1]. Было показано, что лица, страдающие различными расстройствами в психоэмоциональной (ПЭМ) сфере, умирают, в среднем, на 20 лет раньше, чем население в целом, и, в подавляющем большинстве случаев, причиной смерти становятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)¹ [2]. Развитие ССЗ увеличивает риск формирования ПЭМ нарушений в 2-3 раза по сравнению со здоровыми лицами [2, 3]. Распространенность ПЭМ нарушений у пациентов с ССЗ составляет ~40%, что приводит к значительному ухудшению прогноза вследствие сердечно-сосудистых событий и других причин смерти, включая суицид [4-9]. Следует подчеркнуть также значимый вклад пандемии новой коронавирусной инфекции в увеличение числа тревожных и депрессивных расстройств в популяции, в т.ч. в отдаленном периоде после перенесенного заболевания, влияющих как на прогноз, так и на качество жизни пациентов. В то же время в рутинной практике врачами-интернистами подобные взаимосвязи, как правило, упускаются, ввиду недостаточной осведомленности о рисках, связанных со сферой психического здоровья населения [10, 11].

Представленные методические рекомендации разработаны в помощь медицинским специалистам терапевтического профиля и освещают проблему ПЭМ факторов риска (ФР) у пациентов с соматическими заболеваниями, а также вопросы проведения скрининга и оказания медицинской помощи взрослому населению в рамках изучаемой темы.

Определение, структура и эпидемиология психоэмоциональных факторов риска

ПЭМ ФР представляют собой нарушения эмоциональной сферы или изменения настроения человека, которые могут быть вызваны внешними причинами, такими как соматические заболевания, интоксикации, травмы, социально-экономические события и др. Среди основных ПЭМ факторов, увеличивающих риск возникновения и развития ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), выделяют:

1. Острое и хроническое ПЭМ напряжение (стресс);
2. Тревожные и депрессивные состояния;
3. Жизненное истощение (ЖИ);
4. Враждебность и гнев.

Следует подчеркнуть, что все ПЭМ ФР существенно ухудшают качество жизни, усугубляют течение ХНИЗ, снижают мотивацию к лечению и сводят к минимуму приверженность к здоровому образу жизни.

Самыми частыми ПЭМ ФР в клинической практике врачей-терапевтов являются расстройства настроения (аффективные, АР) — депрессия и/или тревога [12].

Депрессия (от лат. depressio — подавление, угнетение) — это расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего. Депрессивное изменение настроения, наряду с ухудшением когнитивных процессов, часто сопровождается двигательной заторможенностью, снижением побуждений к деятельности, и различными проявлениями соматовегетативной дисфункций (т.е. психогенными состояниями, при которых есть симптомы соматических заболеваний, но нет органических нарушений, характерных для данных

¹ WHO and FOUNTAIN HOUSE (2015). Excess mortality in persons with severe mental disorders. World Health Organization; Geneva, Switzerland.

заболеваний, например, боль в области грудной клетки, затруднения дыхания и т.д.) [12].

Клинические проявления тревоги — это реакция организма человека на неизвестную внутреннюю опасность, в чем заключается ее коренное отличие от страха, при котором опасность внешняя и определенная. В норме тревожность является защитным сигналом, заставляющим человека принять меры, чтобы справиться с опасной ситуацией. В развитии данной реакции принимают активное участие эндокринная, нервная и мышечная системы [12]. Однако в реальной клинической практике врач-терапевт обычно сталкивается с тем, что пациент не осознает у себя депрессию или тревогу, и не сообщает о своих эмоциях, но может предъявлять жалобы на соматические симптомы, возникновение которых обусловлено АР (учащение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления (АД), головная боль, гипервентиляция, головокружение, гипергидроз и т.д.). В таких случаях врач обычно назначает терапию в соответствии с характером соматических симптомов, что, безусловно, не является эффективной стратегией в долговременном аспекте. Длительное существование АР может приводить к ухудшению состояния, развитию вторичных психических расстройств (фобии, ипохондрии и пр.), а также осложнений (ограничение социальной активности, вынужденная изоляция, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем), в т.ч. и суицида [12].

Исследование глобального бремени болезней, травм и ФР в 2017г (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017) продемонстрировало увеличение распространенности АР во всем мире, которые вошли в тройку ведущих причин инвалидизации, наряду с такими распространенными причинами, как головная боль и боль в нижней части спины у лиц обоих полов [13]. В Российской Федерации (РФ) распространённость АР среди населения в целом составляет: 8,8% — депрессия и 18,1% — тревожные расстройства [14], а среди обращающихся за первичной медицинской помощью — ~50% пациентов с ССЗ [15-17]. Проведенные крупные исследования и метаанализы показали, что АР увеличивают риск развития как ССЗ, так и неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [18-28].

Точный механизм, с помощью которого АР ухудшают течение ССЗ, не установлен, но потенциально возможно взаимодействие на уровне влияния: на факторы образа жизни (курение, гиподинамия, переедание, пристрастие к нездоровому питанию, алкоголь), развитие нарушений сна, снижение приверженности к терапии, повышенное воздействие психосоциальных и социально-экономических факторов, кардиометаболические побоч-

ные эффекты некоторых лекарственных средств, а также прямое воздействие различных патофизиологических путей развития стресса в центральной нервной системе [6, 29-32]. Несколько обсервационных исследований показали, что лечение или ремиссия АР снижают риск ССЗ [8, 33, 34].

Стресс — неспецифическая реакция организма на физическое или психологическое воздействие, которое нарушает его гомеостаз. Стресс оказывает негативное влияние на здоровье, трудоспособность и качество жизни населения. Лица, испытывающие хронический стресс, чаще проявляют привычки пагубного для здоровья поведения — недостаточное или избыточное питание, низкую физическую активность, злоупотребление алкоголем, курение и т.д., что непосредственно сказывается на состоянии их здоровья и качества жизни в целом [35-38].

Враждебность и гнев — это черты характера, определяющие его готовность к конфликтному взаимодействию с окружением, его эмоциональную ранимость и эмоциональную неустойчивость. Враждебность объединяет в себе личностные черты (цинизм, недоверие к окружающим), эмоциональные (гнев) и поведенческие (стиль жизни, вредные привычки) компоненты. Враждебность и гнев увеличивают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), ухудшают прогноз ССЗ и считаются ФР неблагоприятных исходов кардиологических пациентов.

Жизненное истощение (ЖИ) характеризуется чувством чрезмерной усталости и подавленности, упадком сил, повышенной раздражительностью и деморализацией. Перечисленные ощущения чаще встречаются у лиц с хроническими ССЗ. За последнее десятилетие ЖИ привлекло значительное внимание исследователей из-за его неблагоприятного воздействия на здоровье и самочувствие [5, 39-41].

Психоэмоциональные факторы риска в клинике внутренних болезней

В настоящее время ПЭМ ФР расцениваются экспертами как независимые ФР развития ССЗ наравне с общепринятыми и играют немаловажную роль в этиологии других ХНИЗ (сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, психические расстройства и др.).

1. Острое и хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс)

Стресс считается фактором, способствующим развитию и прогрессированию целого ряда заболеваний — ССЗ, среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия (АГ), а также СД2, ожирения и других ХНИЗ [35, 41-43]. Риск ССЗ, связанный с атеросклерозом, при наличии стресса в среднем составляет от 1,2 до 2,0 [36, 42].

Одна из самых сложных проблем — это стрессы, связанные с работой, которые способны существенно повлиять на физическое и психическое здоровье сотрудников и оказать негативное влияние на эффективность работы организаций (прогулы, высокая текучесть кадров, низкая производительность труда) и даже национальную экономику. К таким стрессам можно отнести высокую продолжительность рабочего дня, неудовлетворенность работой, напряженные отношения с коллегами и руководством, профессиональную деятельность, связанную с ПЭМ перегрузками в условиях острого дефицита времени и т.д. Согласно исследованиям — каждый четвертый работающий указывает на то, что стрессы, связанные с работой, отрицательно сказываются на их психическом благополучии [44, 45]. Негативное влияние "рабочего" стресса на здоровье при ССЗ, связанных с атеросклерозом, не зависит от обычных ФР и их лечения. Хронический рабочий стресс увеличивает риск преждевременного развития ИБС в 1,2–1,5 и особенно для лиц, не достигших 50 лет. Связанный с работой стресс является ФР развития ССЗ у мужчин молодого возраста и увеличивает риск ССЗ почти на 50% [35, 42–44]. Частота инсульта и ИБС у женщин с высоким уровнем стресса в 2 раза выше, по сравнению с теми, кто имел низкий уровень стресса. У женщин также выявлена взаимосвязь между хроническим стрессом и повторными ишемическими событиями [46]. Исследования показывают, что у людей с большими производственными нагрузками чаще присутствуют традиционные ФР ССЗ, в т.ч. курение, низкая физическая активность, ожирение и СД2, что ассоциируется с наличием психосоциального стресса [47, 49].

Острые стрессы, связанные с физическими и психическими травмами, угрозой смерти, смертью близких, стихийными бедствиями, военными и другими негативными событиями, а также последующие переживания травмирующих событий (посттравматический стресс), могут быть одним из ФР возникновения ССЗ, СД2, артрита, провоцировать сердечно-сосудистые события и увеличить смертность, особенно у лиц, ранее имевших ИБС. Выявленная связь посттравматического стресса с прогнозом острого коронарного синдрома (ОКС) свидетельствует о более высокой смертности и риске основных неблагоприятных сердечных событий. Симптомы посттравматического стрессового расстройства увеличивали риск ССЗ у женщин на 60% [49, 50]. Стресс оказывает негативное влияние на физическое, психическое и эмоциональное здоровье, поэтому существует острая необходимость в профилактических мерах и техниках коррекции.

2. Враждебность, гнев

Враждебность увеличивает в 2,7 раза риск развития ИБС у мужчин и снижает качество их жизни

[51]. Риск смерти от ССЗ выше у мужчин с высоким уровнем враждебности [52]. Большинство пациентов, имеющих ИБС, с увеличением тяжести клинической формы болезни показывают рост враждебности, депрессии, чувства обиды и агрессии [46]. Враждебность можно считать одним из универсальных прогностически неблагоприятных факторов кардиологической патологии. Риск смерти после коронарного события и успешно пройденной кардиореабилитационной программы возрастает почти в 2,5 раза при наличии враждебности в сочетании с тревогой. Высокий уровень гнева и враждебности связан с повышенным риском инсульта, особенно в группах людей, имеющих более низкий социально-экономический статус [53, 54].

Кратковременный гнев предшествует более серьезным симптомам у пациентов с другими ХНИЗ. Гнев и выражение гнева предсказывают большее количество госпитализаций по любой причине в течение 3-летнего периода наблюдения [54]. Вспышки гнева являются важным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая ОКС. Согласно исследованию NTERHEART гнев связан с 2,4-кратным увеличением шансов развития острого инфаркта миокарда (ИМ) [55].

3. Депрессивные и тревожные состояния

Депрессия и тревога связаны с основными неблагоприятными сердечными событиями, повторной госпитализацией и смертью, независимо от традиционных ФР [35, 41, 56]. Чаще всего ССЗ демонстрируют ассоциации с депрессией [55], что предвещает неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Каждый пятый пациент с ИБС или сердечной недостаточностью страдает депрессией [56]. Пациенты с сопутствующими ССЗ и депрессивными симптомами подвержены повышенному риску повторных сердечно-сосудистых событий и смертности. У пациентов с депрессией и ОКС в 2 раза увеличивается риск серьезных сердечно-сосудистых событий в будущем. Повышенный уровень депрессии ассоциируется с ранее перенесенным инсультом (в анамнезе) у мужчин и количеством хронических заболеваний (≥ 3) у женщин. Депрессия почти в 2 раза увеличивает риск возникновения ИБС, в 1,4 раза риск инсульта и в 1,2 раза общую смертность [41, 57]. Особенно пагубно депрессия влияет на сердечно-сосудистый прогноз после ИМ [56]. По данным ЭССЕ-РФ женщины с субклинической/клинической и клинической депрессией умирали в 2,2 и 2,4 раза чаще, а мужчины с субклинической/клинической депрессией — в 1,5 раза чаще. Клиническая депрессия увеличивает риск комбинированных смертельных и не смертельных исходов у больных АГ и ИБС в 1,6 раза, риск смерти от ССЗ в 1,6 раза и в 1,8 раза риск смерти от всех причин [57, 58]. У лиц пожилого возраста усиление

депрессивных симптомов связано со смертностью от всех причин [59].

Депрессия связана с привычками, негативно влияющими на здоровье (курение, снижение физической активности и т.д.) и ассоциирована со снижением приверженности к лечению, а повышенный риск ИМ или смерти у людей с депрессией снижается после корректировки таких поведенческих факторов, как курение и отсутствие физической активности [60].

Тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС (отношение рисков 1,3), кардиальных осложнений (отношение шансов 1,7) и смерти после ИМ (отношение шансов 1,2). Показана значительная связь тревожности/тревоги и риска ОКС [61]. Тревожные расстройства увеличивают риск возникновения и развития ССЗ, особенно в мужской популяции [62], и представляют прогностический риск для последующих серьезных неблагоприятных коронарных событий (ИМ, левожелудочковая недостаточность, процедура коронарной реваскуляризации и инсульт) у лиц с установленными ССЗ [61].

4. Жизненное истощение

ЖИ является важным и независимым фактором развития и прогрессирования ССЗ, предвестником острого ИМ, возникновения ИБС и цереброваскулярных событий [63]. Согласно исследованиям, ЖИ развивается в результате срыва адаптации к хроническому стрессу [64] и является единственным независимым и значимым психологическим предиктором, достоверно предсказывающим повторение сосудистых событий.

Доказан весомый вклад ЖИ в высокое систолическое АД, ИБС и развитие сердечно-сосудистых событий. ЖИ увеличивает риск развития кардиологической патологии, инсульта и смертности от всех причин почти в 1,5 раза [63], а в проспективных наблюдениях риск для ССЗ при наличии ЖИ возрастает в 2,6 раза. Распространенность ЖИ в мужской популяции 25-64 лет особенно высока [5, 38]. Популяционный вклад ЖИ у женщин на 1 месте, у мужчин на 4, т.е. данный фактор является одним из главных в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистой патологии [38].

Скрининг психоэмоциональных факторов в рамках терапевтического приема

ПЭМ ФР оказывают влияние на возникновение и развитие ССЗ и других ХНИЗ, поэтому адекватная оценка выраженности данных показателей позволит выявить лиц с высоким риском и своевременно провести комплекс как немедикаментозных, так и медикаментозных мероприятий по их предотвращению и дальнейшей коррекции.

1. В качестве метода экспресс-диагностики уровня стресса (ПЭМ напряжения) рекомендуется

использовать тест Ридера в адаптации О. Копиной [65] (см. Приложение 1).

2. Наличие признаков ЖИ рекомендуется оценивать с помощью краткой версии The Maastricht Questionnaire опросника (14 вопросов) [66] (см. Приложение 2).

3. Для проведения скрининга тревоги и депрессии рекомендуется применять шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [67] (см. Приложение 3).

4. Оценку склонности к агрессии и выявление уровня агрессии, враждебности и гнева можно провести с помощью русскоязычной версии опросника (BPAQ-24) в адаптации Ениколопова С. Н. и др. [68, 69] (см. Приложение 4).

Следует подчеркнуть, что существуют ситуации, когда пациентам необходимо проведение консультации психиатра. Так называемые "красные флажки" — симптомы или жалобы со стороны пациента, которые являются абсолютными показаниями к консультации психиатра или психотерапевта: суицидальные мысли, намерения или действия (в т.ч. в анамнезе); наличие бреда и/или галлюцинаций; психические заболевания в анамнезе; >11 баллов по шкале HADS. Своевременное распознавание угрозы суицида относится к компетенциям не только психиатра, но и в равной степени врача любой специальности.

Принимая во внимание тесную связь ПЭМ факторов как с высоким риском развития ССЗ, так и ухудшением прогноза у лиц с ССЗ (особенно актуально для пациентов с ИБС, АГ, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью), рекомендуется проводить скрининг ПЭМ ФР с частотой не реже 2-4 раз в год. Результаты недавнего проспективного исследования со средним сроком наблюдения 8,4 года подтвердили благоприятные эффекты проводимого скрининга и коррекции ПЭМ нарушений на риск развития неблагоприятных событий, связанных с ССЗ [70]. Следует отметить, что проводимый скрининг ПЭМ ФР, как и скрининг традиционных ФР ССЗ, не увеличивает риск развития любых психических расстройств, даже у наиболее уязвимых в ПЭМ или социально-экономическом отношении лиц [71].

Профилактика и коррекция (немедикаментозные методы) психоэмоциональных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний

Принимая во внимание, что ССЗ связаны со многими ПЭМ ФР, можно предполагать, что их профилактика и коррекция связаны с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Так, было показано, что образование в области управления стрессом и обучении психологическим навыкам и стратегиям позволяет наиболее подходящим образом справ-

ляться с различными стрессовыми ситуациями, содействовать здоровому образу жизни, повышать приверженность к лечению и способствовать выполнению рекомендаций по коррекции поведенческих факторов, улучшая качество жизни, укрепляя здоровье, а также способствуя значительному улучшению прогноза [4, 18, 72].

Ощущение благополучия имеет преимущества для психологической устойчивости и здоровья сердечно-сосудистой системы, ведет к накоплению психологических ресурсов для лучшего управления стрессом [73, 74]. Психосоциальное вмешательство включает повышение уровня психологического образования, поведенческую и социальную коррекцию, направленную на управление ПЭМ ФР (стресс, тревога, тревожно-депрессивные состояния) без использования фармакологических методов лечения [75, 76].

В исследованиях было продемонстрировано, что обучение управлению стрессом, контролируемая физическая активность, релаксационная терапия, медитативные практики, методы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), психотерапевтическое вмешательство (групповое и индивидуальное) и консультирование способствуют:

- повышению социальной поддержки в отношении улучшения прогноза больных с клинически доказанной ИБС [77, 78];

- снижению стресса, в т.ч. рабочего, тревожных и депрессивных симптомов, улучшению общего самочувствия, эмоционального фона и социальной поддержки на рабочем месте, а также характеризуются снижением уровня АД, улучшением результатов лечения ССЗ и снижением смертности у пациентов с ИБС и смертности от всех причин [18, 77, 79-82];

- улучшению социальных отношений, увеличению сплоченности, уменьшению проявления враждебности, гнева, а также помогают в разрешении бытовых проблем и рабочих конфликтов [80].

Физическая активность

- Физическая активность и тренировки по управлению стрессом помогают снизить уровень стресса, тревоги, приводят к умеренному снижению депрессивных симптомов и улучшают показатели маркеров сердечно-сосудистого риска в большей степени, чем обычная медицинская помощь [83-86].

- Практика боевых искусств (например, таких как: айкидо, джиу-джитсу, тхэквондо) и командные виды спорта (футбол, хоккей, водное поло и др.) помогают выразить гнев в приемлемой форме и снизить его уровень.

- Релаксационные асаны йоги, тайчи, цигун и др. являются методами релаксации в движении.

Техники релаксации

Навыки релаксации помогают восстанавливать силы, стабилизировать эмоциональное состояние,

минимизировать уровень стресса (Приложение 5). Существует множество способов и техник релаксации, на основе музыки, дыхания, визуализации, различных видов медитаций.

- Прогрессивная мышечная релаксация помогает снизить тревожное состояние [87].

- Показан положительный эффект снижения уровня стресса у пациентов с кардиологическим риском с помощью музыкотерапии [85].

- Регулярные дыхательные упражнения существенно снижают показатели депрессии [88].

- Аутогенная тренировка считается важным средством, используемым в профилактической медицине, и достаточно эффективным приемом коррекции ПЭМ напряжения. Аутогенная тренировка и прогрессивная мышечная релаксация могут быть полезны для коррекции мышечного напряжения, расстройств сна, повышенной возбудимости, раздражительности, тревожности. Активизационные упражнения аутогенной тренировки помогут избежать стимулов, связанных с травмой, и снизить депрессивную симптоматику.

- Ароматерапия. Природные ароматы имеют бактерицидные, антисептические, противовоспалительные, иммуностимулирующие и другие свойства, но, прежде всего, обеспечивают эмоциональное равновесие и душевный подъем.

- Медитативные практики (дыхательные техники, тренинг внимательности, "медитация осознанности" (наблюдение за мыслями без реакции на них), сеансы медитации и т.д.) помогают существенно снизить стрессовую нагрузку и повысить уровень психологического благополучия, а также повлиять на снижение систолического АД [89].

- Использование медитативных практик связано с улучшением просоциального поведения [90, 91].

- Тренировка внимательности (осознание, возникающее благодаря целенаправленному вниманию, в настоящий момент, без суждений) [92] улучшает восприятие социальной связи и социальной поддержки [73], эффективна в отношении снижения тревожности, стресса и депрессии [93] и признана полезным инструментом для улучшения здоровья и благополучия пациентов [94].

Консультирование, обучение и тренировки управлению стрессом

- Тренинг по управлению стрессом в сочетании кардиореабилитацией существенно снижает уровень тревоги и стресса [82].

- Индивидуальное психологическое консультирование значительно снижает показатели депрессии [95].

- Групповые тренинги по управлению стрессом в сочетании с техниками релаксации уменьшают чувство ЖИ и снижают показатели стресса, тревожность и депрессию [96].

Таблица 1

Рекомендации по профилактике и коррекции психоэмоциональных факторов

Психоэмоциональные факторы риска	Профилактика и коррекция
Тревога	Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби); контролируемая ФА; регулярные занятия спортом; водные процедуры и виды ФА (баня, плавание, аквааэробика и др.); техники управления стрессом; техники релаксации (прогрессивная мышечная релаксация, ароматерапия); медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, "медитация осознанности"); групповые тренинги (управление стрессом, аутогенные тренировки, психотерапевтические); когнитивно-поведенческая терапия; пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия); консультация психолога; психотерапия (индивидуальная, групповая).
Депрессия	Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания); контролируемая ФА; регулярные дыхательные упражнения; аутогенная тренировка; групповые тренинги по управлению стрессом; освоение навыков "тренировки внимательности" (осознание, на основе целенаправленного внимания); освоение навыков позитивного мышления; когнитивно-поведенческая терапия; пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия); консультация психолога; консультация психиатра (психотерапевта).
Острое и хроническое психоэмоциональное напряжение (стресс)	Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби); контролируемая ФА; регулярные занятия спортом; техники управления стрессом; техники релаксации (дыхательные, музыкотерапия, визуализации, ароматерапия); медитативные практики (дыхательные техники, йога, тренинг внимательности, "медитация осознанности"); аутогенная тренировка; освоение навыков позитивного мышления; когнитивно-поведенческая терапия; пет-терапия (зоотерапия или анималотерапия); консультации психолога; консультация психотерапевта.
Жизненное истощение	Коррекция образа жизни (организация режима труда и отдыха, коррекция питания, наличие хобби); контролируемая ФА; техники управления стрессом; техники релаксации (дыхательные, музыкотерапия, визуализации, ароматерапия); аутогенная тренировка; освоение навыков позитивного мышления; освоение навыков "тренировки внимательности" (осознание, на основе целенаправленного внимания); тренинги (социальных навыков (общения и др.), уверенности в себе, управление временем, психокоррекционные); когнитивно-поведенческая терапия; консультации психолога.
Гнев/враждебность	Техники управления стрессом; боевые искусства (айкидо, джиу-джитсу, тхэквондо); командные виды спорта (футбол, хоккей, водное поло); техники релаксации (дыхательные, визуализации, ароматерапия, асаны); медитативные практики (дыхательные техники, тренинг внимательности); освоение навыков позитивного мышления; когнитивно-поведенческая терапия; консультации психолога; консультация психиатра (психотерапевта).

Примечание: ФА — физическая активность.

Таблица 2

Основные классы психотропных средств

Антидепрессанты	нормализуют патологически измененный депрессивный аффект, способствуют редукции обусловленных депрессией когнитивных, двигательных и соматовегетативных проявлений
Анксиолитики (транквилизаторы)	купируют тревогу, эмоциональную напряженность, страх не психотического происхождения
Гипнотики (снотворные)	корректируют нарушения сна
Антипсихотики (нейролептики)	снижают психомоторную активность и возбуждение
Ноотропы	положительно влияют на познавательные функции, обучение, память, повышают устойчивость мозга к различным неблагоприятным факторам, в частности к гипоксии и экстремальным нагрузкам
Нормотимики	стабилизируют настроение и активность, оказывают регулирующее и профилактическое действие при аффективных расстройствах
Психостимуляторы	повышают уровень психической и физической активности

• Индивидуальное консультирование по коррекции образа жизни и программы, направленные на эмоциональную поддержку, показали снижение уровня тревожности и депрессивных симптомов [97].

Когнитивно-поведенческая терапия

• Применение техник, основанных на КПТ, положительно влияло на восстановление пациентов с ИБС [98].

• При использовании КПТ наблюдалось устойчивое улучшение депрессии [95].

Основные немедикаментозные методы профилактики и коррекции ПЭМ ФР представлены в таблице 1.

Фармакотерапия психоэмоциональных расстройств

Следует подчеркнуть, что всем пациентам, имеющим клинические проявления депрессии и/или тревожных расстройств, в т.ч. подтвержденные результатами теста HADS (>11 баллов), показана консультация специалиста — психотерапевта или психиатра с последующим междисциплинарным сотрудничеством в ведении таких пациентов и оценкой безопасности фармакотерапии в индивидуальном порядке. Наиболее эффективная тактика ведения пациентов с ПЭМ расстройствами включает комплексное лечение: фармакотерапию, психотерапию и социальную реабилитацию [99].

Основные классы психотропных препаратов, применяемых для коррекции психических расстройств, представлены в таблице 2.

При назначении лекарственного средства в первую очередь учитываются клиническая характеристика имеющегося психического расстройства и состояние соматического здоровья пациента. Учитывая возможность негативного влияния терапии психотропными средствами у пациентов с соматическими заболеваниями, особенно с ССЗ, СД2, нарушениями функции печени или почек, врачи терапевты и кардиологи должны обладать необходимыми знаниями с целью обеспечения безопасности их применения [100].

Наиболее часто в коррекции ПЭМ нарушений применяются антидепрессанты и анксиолитики.

Антидепрессанты представляют собой разнородную группу химических соединений с общими терапевтическими свойствами, наиболее важным из которых является способность повышать патологически сниженное настроение, однако они не оказывают влияния на нормальный фон настроения. Кроме основного эффекта, антидепрессанты также обладают положительными — противотревожным, седативным, вегетостабилизирующим, антиноцицептивным свойствами и неблагоприятными — антихолинергическими, кардиотропными, блокадой α -адренорецепторов (причина ортостатической гипотензии) и множественными реакциями межлекарственного взаимодействия, которые выражены в различной степени у представителей класса. Механизм действия антидепрессантов определяется их влиянием на обмен нейротрансмиттеров (моноаминов), в основном серотонина и норадреналина, реализующийся посредством трех механизмов: блокадой обратного захвата моноаминов, подавлением активности фермента моноаминоксидазы и антагонизмом по отношению к пресинаптическим рецепторам. Поскольку эффективность различных представителей класса антидепрессантов при депрессивных расстройствах существенно не отличается, то выбор конкретного препарата во многом определяется его переносимостью, безопасностью и экономической составляющей длительной терапии (средняя продолжительность лечения не менее 6-12 мес.). Основные неблагоприятные эффекты антидепрессантов представлены в таблице 3.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с ССЗ в настоящее время не рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов в связи с высоким риском развития неблагоприятных эффектов (выраженного седативного и антихолинергического действий, увеличением массы тела, ортостатической гипотензии, тахикардии, нарушений сердечной проводимости, гепатотоксичности, агра-

Таблица 3

Основные побочные эффекты антидепрессантов [100]

Класс, перепарат	Седация	Антихолинергические эффекты	Ортостатическая гипотензия	Кардиотропные эффекты
Трициклические				
Имипрамин	++	++	+++	+++
Кломипрамин	+++	+++	+	++
Амитриптилин	+++	+++	++	+++
Доксепин	+++	++	++	++
Ингибиторы моноаминоксидазы А				
Фенелзин	+	+	+++	-
Моклобемид	+	-	-	+
Пирлиндол	+	-	-	+
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина				
Венфлаксин	+	+	+	+
Милнаципран	+	+	+	+
Дулоксетин	+	+	+	+
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина				
Флуоксетин	+	-	-	-
Пароксетин	+	-	-	-
Сертралин	+	-	-	-
Флувоксамин	+	-	-	-
Циталопрам	+	-	-	-
Эсциталопрам	+	-	-	-
Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина				
Тразодон	+++	+	++	+
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина				
Мапротилин	++	++	+	++
Миансерин	++	+	++	+
Антагонисты пресинаптических α_2 -адренорецепторов и постсинаптических серотониновых рецепторов				
Миртазапин	++	+	+	+
Стимуляторы обратного захвата серотонина				
Тианептин	+	-	-	-
Агонисты мелатониновых рецепторов/антагонисты серотониновых 5HT _{2c} -рецепторов				
Агомелатин	+	-	-	-

Примечание: "+++" — выраженный эффект, "++" — умеренный эффект, "+" — слабый, "-" — отсутствует.

нулоцитоза и др.). В то же время в нескольких наблюдениях было показано, что терапия тяжелой депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с ИБС снижает частоту повторной госпитализации и смертность от всех причин [89, 101]. Однако вследствие развития множественных межлекарственных взаимодействий, большинство представителей СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и антиагреганты, т.к. это сочетание приводит к увеличению риска кровотечений [102]. Также, в результате ингибирования ферментов цитохрома P450, такие известные представители СИОЗС, как: флуоксетин, флувоксами, пароксетин и сертралин — увеличивают риск дигиталисной интоксикации у пациентов, получающих дигоксин. Кроме риска кровотечения, связанного с межлекарственным взаимодействием, СИОЗС обладают собственным геморрагиче-

ским потенциалом, связанным с эффектами тромбоцитарного серотонина, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данных антидепрессантов пациентам с язвенной болезнью, эрозивными поражениями слизистой желудочно-кишечного тракта, циррозе и варикозно расширенными венами пищевода [100]. Таким образом, для безопасной терапии депрессии у пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта предпочтительно выбирать антидепрессанты без влияния на обмен серотонина.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью применение любых представителей класса антидепрессантов связано с повышенным риском сердечной и общей смертности, поэтому данная терапия не рекомендуется даже в случае развития тяжелой депрессии [103].

Опубликованный в сентябре 2021г в журнале "The Lancet" метаанализ также продемонстриро-

вал повышение риска смерти у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, ассоциированного с приемом антипсихотических препаратов, в т.ч. и антидепрессантов [104].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что терапия антидепрессантами может быть связана с повышенным риском развития осложнений, в т.ч. вызванных межлекарственными взаимодействиями (нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, дигоксином), а также внезапной сердечной смерти, поэтому пациентов с ССЗ и тяжелыми психическими расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами [105-107].

Противотревожная терапия чаще всего представляет собой назначение препаратов из класса бензодиазепиновых анксиолитиков, хотя в распоряжении врачей присутствует небольшое количество и небензодиазепиновых транквилизаторов (см. таблица 4) [108].

Наиболее яркие клинические эффекты, как и частые побочные реакции при приеме бензодиазепиновых анксиолитиков хорошо известны и представлены в таблице 5 [100, 102].

Необходимо отметить, что длительный прием транквилизаторов может значимо влиять на состояние когнитивных функций пациента, что важно учитывать при оценке приверженности к терапии ХНИЗ. Противотревожные препараты также могут вступать в реакции межлекарственного взаимодействия, особенно существенные для пациентов с различными ХНИЗ, особенно ССЗ и СД2 (см. таблица 6) [108].

Следует отметить, что современная практика терапии антидепрессантами предусматривает одновременное назначение транквилизаторов в первый месяц лечения, чаще бензодиазепиновых, для предотвращения возникновения выраженной тре-

возности и ухудшения ПЭМ состояния на фоне приема антидепрессантов. Данный факт необходимо учитывать врачам не психиатрам, поскольку за кажущейся "простотой" назначения терапии антидепрессантами скрывается сложная мозаика ПЭМ изменений у пациента, возникающих в т.ч. и на фоне проводимой терапии, требующих внимательной курации, а также дополнительных знаний и навыков [99].

Несмотря на рекомендации по краткосрочному назначению бензодиазепиновых транквилизаторов

Таблица 4

Группа противотревожных препаратов

Класс/препараты	Дозы (мг/сут.)	
	min	max
Бензодиазепины		
Диазепам	5	30/100
Хлордиазепоксид	5	12
Бромазепам	1,5	6
Лоразепам	0,5	300
Тофизопам	50	5
Феназипам	0,5	10
Клоназепам	0,5	30
Клобазам	10	15
Нитразепам	5	30
Флуразепам	15	
Триазолобензодиазепины		
Алпразолам	0,25	6
Триазолам	0,25	1
Мидазолам	7,5	15
Производные бензимидазола		
Фабоматизол	10	60
Производные дифенилметана		
Гидроксизин	25	200
Производные бензоксазина		
Этифоксин	100	200

Таблица 5

Терапевтические и побочные эффекты бензодиазепиновых анксиолитиков

Терапевтические эффекты	Побочные эффекты
1. Анксиолитический	1. Дневная сонливость
2. Миорелаксация	2. Укорочение быстрого сна
3. Противосудорожный	3. Когнитивная токсичность (снижение памяти, внимания, времени реакции)
4. Седативный (сокращают период засыпания, снижают частоту ночных пробуждений, увеличивают общее время сна)	4. Антероградная амнезия
5. Не вызывают инициального обострения тревоги	5. Поведенческая токсичность (атаксия и падения)
	6. Угнетение дыхания (действие на дыхательный центр)
	7. Привыкание (развивается в течение 1-2 нед.)
	8. Симптомы абстиненции и синдром отмены
	9. Риск психической и физической зависимости
	10. Потенцирование действия алкоголя
	11. Недостаточное влияние на коморбидные соматовегетативные симптомы
	12. Миорелаксация, которая может усугубить нарушение функции внешнего дыхания, спровоцировать апноэ во сне
	13. Тератогенный эффект, неонатальная и младенческая смертность при использовании на поздних сроках беременности или во время грудного вскармливания
	14. Замедление пассажа пищи по кишечнику

Таблица 6

Лекарственные взаимодействия транквилизаторов

Группа препаратов	Характер взаимодействия
Центральные α_2 -адреномиметики (клоидипин, метилдопа, гуанфацин)	Усиление гипотензивного эффекта центральных α_2 -адреномиметиков Взаимное потенцирование угнетающего действия ЦНС
Периферические α_2 -адреноблокаторы (фентоламин, тропафен, индорамин)	Усиление гипотензивного эффекта периферических α_2 -адреноблокаторов и седативного эффекта бензодиазепинов
Блокаторы кальциевых каналов	Ослабление эффектов дилтиазема при сочетании с диазепамом Усиление эффектов мидазолама при сочетании с дилтиаземом и верапамилом
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Усиление гипотензивного эффекта
Антиаритмические средства	Потенцирование терапевтических эффектов антиаритмических препаратов классов IB (лидокаин) и IV (дилтиазем)
Сердечные гликозиды	Потенцирование кардиотропных эффектов сердечных гликозидов, риск развития дигиталисной интоксикации
Метилксантины (теофиллин, аминофиллин)	Возможно небольшое повышение АД
Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин)	Потенцирование эффектов диазепама, хлордиазепоксида, медазепама, алпрозолама в отношении ЦНС
Мочегонные препараты	Усиление артериальной гипотензии
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)	Ослабление антикоагулянтного эффекта при длительном совместном применении, риск развития кровотечений после отмены производных бензодиазепина
Антимикробные средства	Усиление эффектов алпрозолама и мидазолама при комбинации с макролидами (эритромицин) Усиление эффектов диазепама при комбинации с изониазидом Ослабление эффектов диазепама при комбинации с рифампицином
Пероральные сахароснижающие препараты	Потенцирование эффекта пероральных сахароснижающих препаратов
Пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции Усиление эффектов производных бензодиазепина

Примечание: АД — артериальное давление, ЦНС — центральная нервная система.

Таблица 7

Типичные симптомы, возникающие при резкой отмене бензодиазепиновых анксиолитиков

Тревога
Раздражительность
Инсомия (бессонница и другие нарушения сна)
Слабость
Головные боли
Мышечные подергивания и боли
Тремор, дрожь
Повышенное потоотделение
Головокружение
Нарушения концентрации внимания
Тошнота, утрата аппетита
Объективные признаки депрессии
Деперсонализация, дереализация
Повышенная чувствительность к сенсорным стимулам (обонятельным, осязательным, зрительным)
Нарушения восприятия или кинестетические иллюзии

ров, сроком не более 3–4 нед., в реальной клинической практике часто наблюдается проблема лекарственной зависимости, возникающей отчасти из-за "синдрома отмены" (см. таблица 7), развивающе-

гося в результате прекращения терапии и значительно ухудшающего самочувствие пациента.

Для предотвращения развития "синдрома отмены" в случае длительного (>4 нед.) приема транквилизаторов перед тем, как начать снижать дозу, целесообразно произвести замену коротко действующего транквилизатора на препарат с более длительным периодом полувыведения в эквивалентных или даже в немного более высоких терапевтических дозах (см. таблица 4), с последующим осмотром пациента каждую неделю при постепенном уменьшении дозы. Таким образом, дозу бензодиазепиновых транквилизаторов медленно снижают в течение 4–16 нед. (в среднем 8 нед.), под контролем за самочувствием пациента. Принимая во внимание важные клинические ограничения для назначения бензодиазепиновых анксиолитических препаратов и возрастающую потребность в применении противотревожной терапии, в практике врачей-терапевтов возможно применение анксиолитиков с альтернативными механизмами действия. К группе таких препаратов можно отнести небензодиазепиновые препараты с противотревожным терапевтическим эффектом, отличающиеся лучшей переносимостью и отсутствием традиционных неблагоприятных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков [100, 109].

Гидроксизин — небензодиазепиновый транквилизатор, действующий как антагонист рецепторов гистамина H1. Препарат отличается быстрым наступлением эффекта, отсутствием привыкания и лекарственной зависимости, не нарушает когнитивные функции, дополнительно к анксиолитическому эффекту гидроксизин оказывает противозудное действие (у пациентов с крапивницей, экземой и дерматитом), противорвотное и бронходилатирующее действие. Для симптоматического лечения тревоги гидроксизин назначается от 50 до 100 мг (от 2 до 4 таблеток) однократно вечером перед сном, если тревога проявляется главным образом бессонницей. Препарат следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени.

Этифоксин — небензодиазепиновый транквилизатор, обладающий двойным механизмом действия (прямым и опосредованным) на ГАМК-А рецепторы в центральной нервной системе. Этифоксин лишен побочных эффектов, свойственных бензодиазепиновым транквилизаторам, таких как явления "поведенческой токсичности", ухудшение когнитивных функций, выраженные седация и миорелаксация. Назначается по 1 капсуле (50 мг) — 3 раза/сут., или по 2 капсулы 2 раза/сут. Продолжительность лечения — от нескольких дней до 4-6 нед., в зависимости от состояния больного.

Фабомотизол — небензодиазепиновый анксиолитик, селективный агонист сигма-1-рецепторов в нервных клетках головного мозга. Действие препарата реализуется преимущественно в виде сочетания противотревожного и легкого стимулирующего (активирующего) эффектов, а также препарат обладает нейропротективным действием. Фабомотизол не вызывает мышечную слабость, сонливость и не обладает негативным влиянием на концентрацию внимания и память. При его применении не формируется привыкание, лекарственная зависимость и не развивается "синдром отмены". Особенно показано применение препарата у пациентов с личностными чертами в виде тревожной мнительности, неуверенности, повышенной ранимости и эмоциональной лабильности, склонности к эмоционально-стрессовым реакциям. Фабомотизол применяется внутрь, после еды по 10 мг (1 таблетка) 3 раза/сут. или по 30 мг однократно утром в случае приема препарата в фор-

ме таблетки с замедленным высвобождением (ретардной форме).

Длительность курсового применения препарата составляет — 2-4 нед. При необходимости, суточная доза препарата может быть увеличена до 60 мг, а длительность лечения до 3 мес. Завершая обобщенное изложение данных о современной фармакотерапии ПЭМ нарушений, уместно будет сформулировать ряд практических положений для врачей терапевтов:

- Инициацию терапии и подбор психофармакотерапевтических препаратов из групп антидепрессантов, нормотимиков, антипсихотических и психостимуляторных средств может осуществлять только врач-психиатр или психотерапевт, после установления соответствующего диагноза расстройства;

- Врач терапевт или кардиолог может принимать активное участие в обсуждении безопасности назначенной психофармакотерапии, особенно в случае пациентов с ХНИЗ;

- Оценка переносимости и выявление побочных эффектов психофармакотерапии является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи врачами любой специальности.

Заключение

Выявление и коррекция ПЭМ ФР у пациентов с ХНИЗ является важной составляющей успешного лечения, поэтому внедрение скринингового обследования и при необходимости проведение консультирования по вопросам профилактики и коррекции ПЭМ нарушений в первичном звене здравоохранения представляется целесообразным и своевременным.

Проведение скрининга и дальнейшего ведения пациента с ПЭМ ФР требует от медицинского специалиста определенной подготовки и компетентности, приобретения и наработки практических навыков по эффективному взаимодействию с такими пациентами.

Обобщение накопленного опыта в области диагностики, немедикаментозной коррекции и профилактики, а также подготовка раздаточного материала в виде памяток для пациента, представленных в настоящих методических рекомендациях, предназначены в помощь медицинским специалистам при проведении консультирования пациентов с ПЭМ ФР ХНИЗ.

Приложения (информационно-практические материалы)

Приложение 1. Экспресс-диагностика уровня стресса (ПЭМ напряжения)

Оцените, пожалуйста, насколько Вы согласны с каждым из перечисленных ниже утверждений (поставьте "+" в соответствующей графе)

№ п/п	Утверждения	Согласен	Скорее согласен	Скорее не согласен	Не согласен
1.	Пожалуй, я нервный человек	1	2	3	4
2.	Я очень беспокоюсь о своей работе	1	2	3	4
3.	Я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
4.	Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение	1	2	3	4
5.	Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
6.	К концу дня я совершенно истощен физически и психически	1	2	3	4
7.	В моей семье часто возникают напряженные отношения	1	2	3	4

Обработка и интерпретация результатов

Подсчитать сумму баллов по всем 7 пунктам и разделить на 7. Показатель стресса может варьировать от 1 до 4 баллов.

Уровень стресса	Мужчины	Женщины
Высокий	1,00-2,00	1,00-1,82
Средний	2,01-3,00	1,83-2,82
Низкий	3,01-4,00	2,83-4,00

Приложение 2. Оценка уровня жизненного истощения

Как Вы чувствуете себя в последнее время?
(Выберите вариант ответа и обведите нужную цифру)

	Да	Не знаю	Нет
1) Часто чувствую усталость	1	1	0
2) Мне трудно уснуть	1	1	0
3) За ночь просыпаюсь несколько раз	1	1	0
4) Постоянно чувствую слабость	1	1	0
5) Чувствую себя в расцвете сил	0	1	1
6) Многое не удается	1	1	0
7) Жизнь заводит в тупик	1	1	0
8) По-прежнему половая жизнь приносит удовлетворение	0	1	1
9) Мелочи раздражают все сильнее	1	1	0
10) Чувствую физическое истощение	1	1	0
11) Порой кажется, что лучше умереть	1	1	0
12) Кажется, что нет больше сил	1	1	0
13) Настроение подавленное	1	1	0
14) Каждое утро просыпаюсь с чувством усталости и истощения	1	1	0

Интерпретация

0-4 — Признаков истощения жизненных сил практически нет.

5-9 — Имеются признаки переутомления.

10-14 — выраженные признаки перенапряжения и переутомления, вызванные длительными и интенсивными нагрузками.

Приложение 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Д	Т	Д	Т
	Я испытываю напряжение, мне не по себе		Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
3	все время	3	практически все время
2	часто	2	часто
1	время от времени, иногда	1	иногда
0	совсем не испытываю	0	совсем нет
	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство		Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
0	определенно, это так	0	совсем не испытываю
1	наверное, это так	1	иногда
2	лишь в очень малой степени это так	2	часто
3	это совсем не так	3	очень часто
	Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться		Я не слежу за своей внешностью
3	определенно это так, и страх очень сильный	3	определенно это так
2	да, это так, но страх не очень сильный	2	я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
1	иногда, но это меня не беспокоит	1	может быть, я стал меньше уделять этому внимания
0	совсем не испытываю	0	я слежу за собой так же, как и раньше
	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное		Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
0	определенно, это так	3	определенно, это так
1	наверное, это так	2	наверное, это так
2	лишь в очень малой степени это так	1	лишь в очень малой степени это так
3	совсем не способен	0	совсем не испытываю
	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове		Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
3	постоянно	0	точно так, как и обычно
2	большую часть времени	1	да, но не в той степени, как раньше
1	время от времени	2	значительно меньше, чем раньше
0	только иногда	3	совсем так не считаю
	Я чувствую себя бодрым		У меня бывает внезапное чувство паники
3	совсем не чувствую	3	действительно, очень часто
2	очень редко	2	довольно часто
1	иногда	1	не так уж часто
0	практически все время	0	совсем не бывает
	Я легко могу сесть и расслабиться		Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы
0	определенно, это так	0	часто
1	наверное, это так	1	иногда
2	лишь изредка это так	2	редко
3	совсем не могу	3	очень редко

Д _____ Т _____

Интерпретация

Тревога 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.

Депрессия 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

- 0-7 — "норма" (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии).
- 8-10 — "субклинически выраженная тревога/депрессия".
- ≥ 11 — клинически выраженная тревога/депрессия.

Приложение 4. Диагностика склонности к физической агрессии, враждебности и гнев

№ п/п	Утверждение	Не согласен	Скорее не согласен	Не могу определиться	Скорее согласен	Согласен
1.	Иногда я не могу сдержать желание ударить другого человека	1	2	3	4	5
2.	Я быстро вспышкаю, но и быстро остываю	1	2	3	4	5
3.	Бывает, что я просто схожу с ума от ревности	1	2	3	4	5
4.	Если меня спровоцировать, я могу ударить другого человека	1	2	3	4	5
5.	Я раздражаюсь, когда у меня что-то не получается	1	2	3	4	5
6.	Временами мне кажется, что жизнь мне что-то не додала	1	2	3	4	5
7.	Если кто-то ударит меня, я дам сдачи	1	2	3	4	5
8.	Иногда я чувствую, что вот-вот взорвусь	1	2	3	4	5
9.	Другим постоянно везет	1	2	3	4	5
10.	Я дерусь чаще, чем окружающие	1	2	3	4	5
11.	У меня спокойный характер	1	2	3	4	5
12.	Я не понимаю, почему иной раз мне бывает так горько	1	2	3	4	5
13.	Если для защиты моих прав мне надо применить физическую силу, я так и сделаю	1	2	3	4	5
14.	Некоторые мои друзья считают, что я вспыльчив	1	2	3	4	5
15.	Я знаю, что мои так называемые друзья сплетничают обо мне	1	2	3	4	5
16.	Некоторые люди своим обращением ко мне могут довести меня до драки	1	2	3	4	5
17.	Иногда я выхожу из себя без особой причины	1	2	3	4	5
18.	Я не доверяю слишком доброжелательным людям	1	2	3	4	5
19.	Я не могу представить себе причину, достаточную, чтобы ударить другого человека	1	2	3	4	5
20.	Мне трудно сдерживать раздражение	1	2	3	4	5
21.	Иногда мне кажется, что люди насмехаются надо мной за глаза	1	2	3	4	5
22.	Бывало, что я угрожал своим знакомым	1	2	3	4	5
23.	Если человек слишком мил со мной, значит он от меня что-то хочет	1	2	3	4	5
24.	Иногда я настолько выходил из себя, что ломал вещи	1	2	3	4	5

Шкала	Ключи
Физическая агрессия	"+" 1, 4, 7, 10, 13, 16, 22, 24 "- " 19
Гнев	"+" 2, 5, 8, 14, 17, 20 "- " 11
Враждебность	"+" 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23

— до 30% от общего числа баллов — отсутствие или незначительная выраженность признака,
— >60% от общего числа баллов — явно выраженный признак, склонность к агрессии.

Нормативные значения

Шкала	Мужчины		Женщины	
	М	σ	М	σ
Физическая агрессия	26,49	6,22	21,53	6,49
Гнев	20,29	5,67	22,62	5,66
Враждебность	22,08	5,21	22,81	5,66
Общий показатель	68,85	13,15	66,97	13,44

Приложение 5. Рекомендации пациенту

1. Упражнения на расслабление, снятие ПЭМ напряжения

(Любое напряжение в теле напрямую связано с напряжением в психике, и убирая напряжение в теле, мы снижаем психическое напряжение)

- Встряхните руки, потом ноги. Глубоко вдохните, медленно наклонитесь и расслабьтесь. Голова, плечи и руки свободно свешиваются вниз. Дыхание спокойное, медленное, глубокое. Задержитесь в таком положении 1-2 мин, затем очень медленно, позвонок за позвонком выпрямляйтесь.
- Сделать медленный глубокий вдох и подняться на носки, затем — выдох и перекат на пятки. Повторить несколько раз до легкого головокружения — напряжение уйдет.
- "**Достать вишенку**". Предназначено для снижения напряжения мышц плеч, рук и спины. Сядьте на стул, не отрывая ног от пола или просто встаньте. Поднимите обе руки над головой и потяните их к потолку. Представьте, что вы тянетесь к вишенке, висящей на ветке чуть выше кончиков пальцев правой руки. Протяните руку еще на пару см. и сожмите ее в кулак. Удержите такое положение 2-3 сек. Затем расслабьте руку, повторите все действия левой рукой.
- **При первых признаках раздражения, повышения тревоги, агрессивного поведения.** Возьмитесь за железный поручень (станьте на газон, подставьте руку под струю проточной воды, прикоснитесь к стволу дерева). Подержитесь или постоит так секунд 30, лучше пару минут. Дыхание: резкий вздох — медленный плавный выдох. А мысленно представьте, что из вас вытекла в землю вся злость, все раздражение, вся агрессия.

2. Расслабление и снятие напряжения на рабочем месте

- **Ладони.** Чтобы сбросить нервное напряжение, интенсивно потрите ладони друг об друга до ощущения тепла.
- **Кисть** левой руки плотно обхватите кистью правой руки. Делайте активные круговые "умывающие" движения в вертикальной плоскости. Поменяйте руки.
- Захватите мизинец левой руки (у основания пальца) в кулак правой руки. Медленно, выкручивающим движением (словно снимаете кольцо с пальца), стяните кулак с пальца. Прodelайте упражнение со всеми пальцами по очереди. Затем поменяйте руки.
- **Уши.** Чтобы хорошо *взбодриться* и сосредоточиться на работе, разотрите уши.
- Разомните большим и указательным пальцем ушную раковину левого и правого уха.
- **Расческа.** У каждой женщины в сумочке обязательно есть расческа. Расчесывание волос приятный и легкий способ отвлечься от навалившихся проблем.
- Проглаживайте большим пальцем надбровные дуги.

3. Визуализация

(Приятные воспоминания лучший способ борьбы со стрессом. У тех, кто вспоминал счастливые моменты из прошлого, был зафиксирован более низкий уровень кортизола)

Найдите картинку, которая вас успокаивает. Внимательно посмотрите на нее, а потом закройте глаза, сделайте несколько глубоких вдохов и мысленно перенестись в это место. Непроизвольно вы почувствуете запах свежего воздуха, порыв ветра и отдохнете душой и телом.

4. Если чувствуете себя утомленно и обессилено

- Выйдите после обеда на недолгую и по возможности энергичную прогулку, вместо того чтобы выпить еще одну чашку кофе.
- Если Вы в ярости и теряете над собой контроль, сделайте небольшую пробежку (10-15 мин).
- Потанцуйте 10-15 мин под быструю музыку.
- Попрыгайте 10 мин со скакалкой.

5. Дыхательные техники

- Вдохните медленно, но не очень глубоко. Большим пальцем закройте правую ноздрю. Сделайте медленный выдох через левую. Теперь точно так же вдыхайте левой ноздрей, потом закройте ее двумя пальцами и сделайте выдох правой ноздрей, потом вдох, снова закройте ее и вдыхайте, и выдыхайте через левую. Подышите так 5-10 мин. Несколько циклов такого дыхания помогут вам успокоиться.
- Представьте, что перед вами прекрасная ароматная роза. Вдохните всей грудью ее аромат через нос. А теперь представьте, что перед вами горящая свеча. Выдохните через рот так, чтобы задуть

пламя свечи. Если трудно представить свечу, возьмите лист бумаги, отрежьте полоску, поднесите ко рту на расстоянии 15–20 см и выдыхайте на нее так, чтобы она согнулась. Так делайте до тех пор, пока не почувствуете зевоту.

6. Режим питания

- Увеличить прием жидкости. Чай, кофе и алкоголь — мочегонные средства, поэтому пользы от них нет. Лучше употреблять несладкие фруктовые соки.
- В период интенсивной работы не переедать, но и не мучить себя голоданием. Желудок должен быть спокоен.
- Обеспечить постоянное поступление в организм всех необходимых витаминов и микроэлементов
- Необходим режим сбалансированного питания. Это не диета. Просто приучить себя есть в определенное время, не переедать, но и не голодать.
- В период стресса пищу принимать часто, но небольшими порциями.

Витамины и микроэлементы, помогающие организму преодолевать стрессовые состояния

- Калий (K) — способствует правильному функционированию нервной системы (апельсины, абрикосы, зерновые культуры, орехи, овощи, птица, молоко, сыр).
- Витамины группы B — поддерживают сопротивляемость состояниям страха, помогают предотвращать колебания настроения и раздражительность (рыба, авокадо, картофель). Тиамин (B₁) — смягчает депрессии (бобы, рис, зерна подсолнуха и зерновых).
- Магний (Mg) — заботится об общей защите организма от напряжения (шпинат, ростки пшеницы, бананы, арахис).

Литература/References

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
2. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1827-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041.
3. Harter M, Baumeister H, Reuter K, et al. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom.* 2007;76(6):354-60. doi:10.1159/000107563.
4. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, et al. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:10-32. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.09.003.
5. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):215-29. doi:10.1038/nrcardio.2017.189.
6. Dar T, Radfar A, Abohashem S, et al. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(5):23. doi:10.1007/s11936-019-0724-5.
7. Zhang WY, Nan N, Song XT, et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(8):e026445. doi:10.1136/bmjopen-2018-026445.
8. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1687-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy913.
9. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, et al. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2020;287(5):558-68. doi:10.1111/joim.13025.
10. Schnyder N, Panczak R, Groth N, et al. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;210:261-8.
11. Henderson C, Noblett J, Parke H, et al. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(6):467-82. doi:10.1016/S2215-0366(14)00023-6.
12. Smulevich AB. Depression in general medicine. Guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency. 2001. 782 p. (In Russ.) Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство. 2001. 782 с.
13. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
14. Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Therapeutic archive.* 2014;86(2):52-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив.* 2014;86(2):52-9. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
15. Oganov RG, Olbinskaya LI, Smulevich AB, et al. Depressions and disorders of depressive spectrum in general medical practice. Results of the compas program. *Kardiologiya.* 2005;44(1):48-54. (In Russ.) Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др.

- Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей-медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;44(1):48-54.
16. Chazov EI, Oganov RG, Pogossova GV. Clinico-epidemiological program of the study of depression in cardiological practice in patients with hypertension and ischemic heart disease (координата): first results of multicenter study. Kardiologiya. 2005;11:4-11. (In Russ.) Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Н.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. Кардиология. 2005;45(11):4-11.
17. Pogossova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, et al. Psychosocial risk factors in patients with most common cardiovascular diseases such as hypertension and coronary artery disease (based on results from the russian multicenter comet study). Kardiologiya. 2018;59(8):54-63. (In Russ.) Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. Психосоциальные факторы риска у больных АГ/ИБС: первые результаты российского многоцентрового исследования КОМЕТА. Кардиология. 2018;59(8):54-63. doi:10.18087/cardio.2019.8.n469.
18. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(10):1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
19. Pogossova NV, Koltunov IE, Yufereva YuM. Anxiety disorders in cardiology practice: current evidence on the problem. Russian Journal of Cardiology. 2010;(5):98-102. (In Russ.) Погосова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2010;(5):98-102.
20. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A meta-analysis. Psychosom Med. 2010;72(6):563-9. doi:10.1097/PSY.0b013e3181dbff97.
21. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(10):1153-60. doi:10.1001/archpsyc.64.10.1153.
22. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(12):1350-69. doi:10.1161/CIR.0000000000000019.
23. Pogossova GV. Depression — a risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death: 10 years of scientific research. Kardiologiya. 2012;52(12):6-13. (In Russ.) Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. Кардиология. 2012;52(12):6-13.
24. Kamphuis MH, Kalmijn S, Tijhuis MAR, et al. Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (Fine) study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(2):199-206. doi:10.1097/01.hjr.0000188242.64590.92.
25. De Miranda Azevedo R, Roest AM, Hoen PW, et al. Cognitive/affective and somatic/affective symptoms of depression in patients with heart disease and their association with cardiovascular prognosis: A meta-analysis. Psychol Med. 2014;44(13):2689-703. doi:10.1017/S0033291714000063.
26. Van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. Psychosom Med. 2004;66(6):814-22. doi:10.1097/01.psy.0000146294.82810.9c.
27. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an etiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146'538 participant in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006;27(23):2763-74. doi:10.1093/eurheartj/ehl338.
28. Oganov RG, Pogossova GV, Koltunov IE, et al. Depressive symptoms worsen the prognosis of cardiovascular diseases and reduces the life expectancy of patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Kardiologiya. 2011;51(2):59-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;51(2):59-66.
29. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalder K, et al. Sleep-related disorders in neurology and psychiatry. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(41):681-8. doi:10.3238/arztebl.2019.0681.
30. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. Nat Sci Sleep. 2018;10:193-201. doi:10.2147/NSS.S138823.
31. Hennein R, Hwang SJ, Au R, et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. Intern Med J. 2018;48(4):414-21. doi:10.1111/imj.13687.
32. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. Patient Prefer Adherence. 2017;11:547-59. doi:10.2147/PPA.S127277.
33. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, et al. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. J Psychosom Res. 2015;78(2):123-9. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.10.007.
34. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, et al. Depression treatment and health status outcomes in young patients with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study (variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients). Circulation. 2017;135(18):1762-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027042.
35. Pedersen SS, von Känel R, Tully PJ, et al. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3_suppl):108-15. doi:10.1177/2047487317703827.
36. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. J Am Coll Cardiol. 2014;64:100-10. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.047.
37. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. Circulation. 2018;137(20):2166-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652.
38. Katsarou A, Triposkiadis F, Skoularigis J, et al. Evaluating the role of perceived stress on the likelihood of having a non — fatal acute coronary syndrome: a case-control study. Open Cardiovasc Med J. 2014;8:68-75. doi:10.2174/1874192401408010068.
39. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603838 individuals. Lancet. 2015;386(10005):1739-46. doi:10.1016/S0140-6736(15)60295-1.

40. Chandola T, Britton A, Brunner E, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*. 2008;29(5):640-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm584.
41. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1295-302. doi:10.1093/ajh/hpv047.
42. Heslop P, Smith GD, Carroll D, et al. Perceived stress and coronary heart disease risk factors: the contribution of socio-economic position. *Brit J health psychol*. 2001;6(Pt2):167-78. doi:10.1348/135910701169133.
43. Ng DM, Jeffery RW. Relationships between perceived stress and health behaviors in a sample of working adults. *Health psychology*. 2003;22(6):638-42. doi:10.1037/0278-6133.22.6.638.
44. Kislitsyna O.A. Inequality in the distribution of income and health in modern Russia. Moscow: RIC ISEPN. 2005. 376 p. (In Russ.) Кислицына О.А. Неравенство в распределении доходов и здоровья в современной России. М.: РИЦ ИСЭПН. 2005. 376 с. ISBN 5-87902-093-2.
45. Rimashevskaya NM, Kislitsyna OA. Inequality of income and health. *Population*. 2004;24(2):5-17. (In Russ.) Римашевская Н.М., Кислицына О.А. Неравенство доходов и здоровья. *Народонаселение*. 2004;24(2):5-17.
46. Layte R. The Association Between Income Inequality and Mental Health: Testing Status Anxiety, Social Capital, and Neo-Materialist Explanations. *European Sociological Review*. 2012;28(4):498-511. doi:10.1093/ESR/JCR012.
47. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: A causal review. *Social Science & Medicine*. 2015;128:316-26. doi:10.1016/j.socscimed.2014.12.031.
48. Kislitsyna OA. The influence of socio-economic factors on the state of health: the role of absolute or relative deprivation. *Journal of Social Policy Research*. 2015;13(2):289-302. (In Russ.) Кислицына О.А. Влияние социально-экономических факторов на состояние здоровья: роль абсолютных или относительных лишений. *Журнал исследований социальной политики*. 2015;13(2):289-302.
49. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2468-81. doi:10.1056/NEJMsa0707519.
50. Gerber Y, Goldbourt U, Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(5):526-32. doi:10.1097/HJR.0b013e328304feac.
51. Alter DA, Franklin B, Ko DT, et al. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2014;8(6):e65130. doi:10.1371/journal.pone.0065130.
52. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29(7):932-40. doi:10.1093/eurheartj/ehn018.
53. Song YM, Ferrer RL, Cho SI, et al. Socioeconomic status and cardiovascular disease among men: the Korean national health service prospective cohort study. *Am J Public Health*. 2006;96(1):152-9. doi:10.2105/AJPH.2004.061853.
54. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, et al. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and metaanalysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(10):10321042. doi:10.1177/2047487317705916.
55. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
56. Gallo LC, Roesch SC, Fortmann AL, et al. Associations of chronic stress burden, perceived stress, and traumatic stress with cardiovascular disease prevalence and risk factors in the Hispanic community health Study/Study of Latinos sociocultural ancillary study. *Psychosom Med*. 2014;76(6):468-75. doi:10.1097/PSY.000000000000069.
57. Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress — a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):547-60. doi:10.1038/nrendo.2017.64.
58. Isasi CR, Parrinello CM, Jung MM, et al. Psychosocial stress is associated with obesity and diet quality in Hispanic/Latino adults. *Ann Epidemiol*. 2015;25(2):84-9. doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.002.
59. Argentieri MA, Seddighzadeh B, Noveroske Philbrick S, et al. A Roadmap for conducting psychosocial research in epidemiological studies: perspectives of cohort study principal investigators. *BMJ Open*. 2020;10(7):e037235. doi:10.1136/bmjopen-2020-037235.
60. Rozanski A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovasc. Innov. Applic*. 2016;1(4):417-31. doi:10.15212/CVIA.2016.0033.
61. Pogossova NV, Boitsov SA, Oganov RG, et al. on behalf of researchers of 30 Russian centers. Psychosocial risk factors in outpatient patients with arterial hypertension and coronary heart disease in 30 cities of Russia: according to the COMET study. *Kardiologiya*. 2018;58(11):5-16. (In Russ.) Порогова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. от имени исследователей 30 российских центров. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;58(11):5-16. doi:10.18087/cardio.2018.11.0193.
62. Boitsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
63. Gawlik KS, Melnyk BM, Tan A. Associations Between Stress and Cardiovascular Disease Risk Factors Among Million Hearts Priority Populations. *Am J Health Promot*. 2019;33(7):1063-6. doi:10.1177/0890117119847619.
64. Burr H, Formazin M, Pohrt A. Methodological and conceptual issues regarding occupational psychosocial coronary heart disease epidemiology. *Scand J Work Environ Health*. 2016;42(3):251-5. doi:10.5271/sjweh.3557.
65. Kopina OS, Suslova EA, Zaikin EV. Population studies of psychosocial stress as a risk factor for cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 1996;3:53-6. (In Russ.) Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 1996;3:53-6.
66. Appels A, Höppener P, Mulder P. A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1987;17(1):15-24. doi:10.1016/0167-5273(87)90029-5.
67. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

68. Buss AH, Perry M. The Aggression Questionnaire. *J Pers Soc Psychol.* 1992;63(3):452-9. doi:10.1037/0022-3514.63.3.452.
69. Enikolopov SN, Tsiulsky NP. Psychometric analysis of the Russian version of the Questionnaire for the diagnosis of Aggression by A. Buss and M. Perry. *Psychological Journal.* 2007;28(1):115-24. (In Russ.) Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии Опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри. *Психологический журнал.* 2007;28(1):115-24.
70. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med.* 2021;51(6):964-74. doi:10.1017/S003329171900388X.
71. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, et al. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health.* 2015;43(1):102-10. doi:10.1177/1403494814557886.
72. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, et al. Psychological determinants of heart failure self-care: systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2016;78(4):412-31. doi:10.1097/PSY.0000000000000270.
73. Boehm JK, Kubzansky LD. The heart's content: The association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychological Bulletin.* 2012;138(4):655-91. doi:10.1037/a0027448.
74. Fredrickson BL. The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol.* 2001;56(3):218-26. doi:10.1037/0003-066x.56.3.218.
75. Thompson DR, Ski CF. Psychosocial interventions in cardiovascular disease — what are they? *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(6):916-7. doi:10.1177/2047487313494031.
76. Müller-Riemenschneider F, Meinhard C, Damm K, et al. Effectiveness of nonpharmacological secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(6):688-700. doi:10.1097/HJR.0b013e32833a1c95.
77. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD002902. doi:10.1002/14651858.CD002902.pub4.
78. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2(1):25-32. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859.
79. Gulliksson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med.* 2011;171(2):134-40. doi:10.1001/archinternmed.2010.510.
80. Virgili M. Mindfulness-based interventions reduce psychological distress in working adults: A meta-analysis of intervention studies. *Mindfulness.* 2015;6(2):326-37. doi:10.1007/s12671-013-0264-0.
81. Shi L, Zhang D, Wang L. Meditation and blood pressure. *Journal of Hypertension.* 2017;35(4):696-706. doi:10.1097/HJH.0000000000001217.
82. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: a randomized, clinical efficacy trial. *Circulation.* 2016;133(14):1341-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926.
83. Rozanski A. Exercise as medical treatment for depression. *J Am. Coll. Cardiol.* 2021;60(12):1064-6. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.015.
84. Rebar AL, Stanton R, Geard D, et al. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev.* 2015;9(3):366-78. doi:10.1080/17437199.2015.1022901.
85. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(13):1626-34. doi:10.1001/jama.293.13.1626.
86. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA.* 2012;308(5):465-74. doi:10.1001/jama.2012.8720.
87. Dehdari T, Heidarnia A, Ramezankhani A, et al. Effects of progressive muscular relaxation training on quality of life in anxious patients after coronary artery bypass graft surgery. *Indian J Med Res.* 2009;129(5):603-8.
88. Chung LJ, Tsai PS, Liu BY, et al. Home-based deep breathing for depression in patients with coronary heart disease: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(11):1346-53. doi:10.1016/j.ijnurstu.2010.03.007.
89. Bostock S, Crosswell AD, Prather AA, et al. Mindfulness on-the-go: Effects of a mindfulness meditation app on work stress and well-being. *J Occup Health Psychol.* 2019;24(1):127-38. doi:10.1037/ocp0000118.
90. Condon P, Desbordes G, Miller WB, et al. Meditation increases compassionate responses to suffering. *Psychological Science.* 2013;24(10):2125-7. doi:10.1177/0956797613485603.
91. Lim D, Condon P, De Steno D. Mindfulness and compassion: An examination of mechanism and scalability. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0118221. doi:10.1371/journal.pone.0118221.
92. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: past, present and future. *Clin Psychol Sci Pract.* 2003;10(2):144-56. doi:10.1093/clipsy.bpg016.
93. McConville J, McAleer R, Hahne A. Mindfulness Training for Health Profession Students-The Effect of Mindfulness Training on Psychological Well-Being, Learning and Clinical Performance of Health Professional Students: A Systematic Review of Randomized and Non-randomized Controlled Trials. *Explore (NY).* 2017;13(1):26-45. doi:10.1016/j.explore.2016.10.002.
94. Mayou RA, Thompson DR, Clements A, et al. Guideline-based early rehabilitation after myocardial infarction. A pragmatic randomised controlled trial. *J. Psychosom. Res.* 2002;52(2):89-95. doi:10.1016/s0022-3999(01)00300-2.
95. Oranta O, Luutonen S, Salokangas RK, et al. The outcomes of interpersonal counselling on depressive symptoms and distress after myocardial infarction. *Nordic J Psychiatry.* 2010;64(2):78-86. doi:10.3109/08039480903402227.
96. Appels A, van Elderen T, Bar F, et al. Effects of a behavioural intervention on quality of life and related variables in angioplasty patients: results of the exhaustion intervention trial. *J Psychosom Res.* 2006;61(1):1-7. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.12.008.
97. Park JH, Tahk SJ, Bae SH, et al. Effects of a psychoeducational intervention for secondary prevention in Korean patients with coronary artery disease: a pilot study. *Int J Nurs Pract.* 2013;19(3):295-305. doi:10.1111/ijn.12067.
98. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M. The ENRICHD Investigators: Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: The Enhancing

- Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. JAMA. 2003;289(23):3106-16. doi:10.1001/jama.289.23.3106.
99. Krasnov VN, Veltishev DYU, Bobrov AE, et al. affective spectrum disorders in general medical practice (principles of therapy and partnership of psychiatrists and internists) Methodological recommendations. M: FSBI "NMIC named after V.P. Serbsky" of the Ministry of Health of Russia. 2021. 32 p. (In Russ.) Краснов В. Н., Вельтищев Д. Ю., Бобров А. Е. и др. расстройства аффективного спектра в общей медицинской практике (принципы терапии и партнерского взаимодействия психиатров и интернистов) Методические рекомендации. М: ФГБУ "НМИЦ им. В.П. Сербского" Минздрава России. 2021. 32 с.
100. Psychosomatic disorders in clinical practice. Ed. Smulevich A.B. M.: MEDpress-inform. 2016. 776 p. (In Russ.) Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. Смулевича А. Б. М.: МЕДпресс-информ. 2016. 776 с. ISBN 978-5-00030-295-8.
101. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011;107(7):972-9. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.017.
102. Akarachkova ES, Baidauletova AI, Belyaev AA, et al. Stress: causes and consequences, treatment and prevention. Clinical recommendations. St. Petersburg: Scythia-print; M.: Prof-medpress. 2020. p. 138. (In Russ.) Акарачкова Е. С., Байдаулетова А. И., Беляев А. А. и др. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс. 2020. с. 138.
103. Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(4):350-8. doi:10.1001/jama.2018.9422.
104. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Psychiatry. 2021;8(9):797-812. doi:10.1016/S2215-0366(21)00232-732.
105. He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020;25(6):919-26. doi:10.1007/s10741-019-09850-w.
106. Honkola J, Hookana E, Malinen S, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. Eur Heart J. 2012;33(6):745-51. doi:10.1093/eurheartj/ehr368.
107. Wang SM, Han C, Bahk WM, et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. Chonnam Med J. 2018;54(2):101-12. doi:10.4068/cmj.2018.54.2.101.
108. Psychiatry. National leadership. Ed. Alexandrovsky Yu.A., Neznanov N.G. M.: GEOTAR-Media 2020. p. 1008. (In Russ.) Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Александровского Ю. А., Незнанов Н. Г. М.: ГЭОТАР-Медиа 2020. с.1008. ISBN 978-5-9704-5414-5.

АФОБАЗОЛ® помогает устранять тревогу, ухудшающую течение и прогноз ССЗ¹



АФОБАЗОЛ® в комплексной терапии пациентов с ССЗ¹ и ТР²:

- ✓ Оптимизация гипотензивной терапии у пациентов с АГ³: снижение частоты гипертонических кризов/подъемов АД⁴
- ✓ Снижение частоты эпизодов фибрилляций предсердий до 33%⁵
- ✓ Снижение частоты госпитализаций пациентов с АГ по сердечно-сосудистым показаниям до 66%⁶
- ✓ Сокращение числа повторных обращений пациентов с АГ за стационарной помощью в течение 1,5 лет после проведенного лечения до 2-х раз⁶
- ✓ Сокращение длительности госпитализации до 20%⁷

¹ ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания. ² ТР — тревожные расстройства. ³ АГ — артериальная гипертензия. ⁴ По сравнению с базовой терапией. Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2015; 01: 22-30. ⁵ По сравнению с базовой терапией. Татарский Б. А., Бисерова И. Н. «Использование Афобазола при лечении пароксизмальной формы фибрилляции предсердий». РМЖ. 2007, №15 (9), 760-6. ⁶ По сравнению с базовой терапией. Чумакова Е.А., Гапонова Н.И., Березина Т.Н. Оценка эффективности применения терапии Афобазолом в комплексном лечении больных артериальной гипертензией. РЖК. 2014; №2 (106). ⁷ По сравнению с базовой терапией + феназепам/корвалол/валокардин. Мельник М.Г. с соавт. Оценка краткосрочных эффектов Афобазола у гериатрических больных с сочетанными психосоматическими заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014; 4: 46-51.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

