

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)

SCOPUS 1,0

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 12, 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 (ядро),  
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

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

Информация о подписке:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Ответственный переводчик  
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка  
Звёздкина В. Ю.  
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6  
[www.onebook.ru](http://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 12'2022 Часть 1

## 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

Жетельская 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)  
Явлов И. С. (Москва, Россия)

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

Комаров А. Л. (Москва, Россия)  
Концевая А. В. (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)  
Ойроткина О. Ш. (Москва, Россия)  
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)  
Подзолков В. И. (Москва, Россия)  
Редько М. В. (Краснодар)  
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)  
Толпыгина С. Н. (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](mailto:cardiovasc.journal@yandex.ru), Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18, [www.roscardio.ru](http://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  
ПН № 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)

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

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

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

Subscription:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Translator  
Kleschenogov A. S.

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 12'2022 Part 1

#### 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)

Maria V. Avksentieva (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. Dzhirova (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)  
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)  
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)  
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)  
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

#### Professional education

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

#### Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

#### Editorial office

##### Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)  
**Proofreader**  
Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

##### Managing editors

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

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

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

## Содержание

### Вступительное слово

#### Артериальная гипертензия

Смирнова М. И., Горбунов В. М., Курехян А. С., 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 II. Предикторы неблагоприятных событий

#### Ишемическая болезнь сердца

Коков А. Н., Масенко В. Л., Кареева А. И., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.  
Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса

#### Клиника и фармакотерапия

Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Макоева А. Н., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.  
Медикаментозное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чашин М. Г., Литинская О. А.  
Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19

#### Методы исследования

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И., Варгина Т. С., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А.  
Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Корсунский Д. В., Утина Т. Г., Джиоева О. Н., Драпкина О. М.  
Опыт применения фокусного ультразвукового исследования легких в практике врача анестезиолога-реаниматолога

Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А.  
Система цифрового машинного распознавания, извлечения и структурирования медицинских данных с формированием облачной электронной медицинской карты

#### Регистры и исследования

Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П.  
Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты

## Contents

### Address to the readers

#### Arterial hypertension

Smirnova M. I., Gorbunov V. M., Kurekhyan A. S., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D.  
Results of the prospective observation in routine practice of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases. Part II. Predictors of adverse events

#### Ischemic heart disease

Kokov A. N., Masenko V. L., Kareeva A. I., Krivoshapova K. E., Barbarash O. L.  
Profile of a patient with stable coronary artery disease and impaired muscle status

#### Clinic and pharmacotherapy

Kutishenko N. P., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M.  
Medical treatment of patients with cardiovascular diseases during the first year after hospitalization for COVID-19

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A.  
Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens

#### Methods of research

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I., Vargina T. S., Ogibenina E. S., Shvedov I. I., Bykova E. E., Ivannikov A. A.  
Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19

Korsunsky D. V., Utina T. G., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.  
Experience in the use of focused lung ultrasound in the intensive care practice

Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Kobak A. A.  
System for digital character recognition, extraction and structuring of medical data with the formation of a cloud-based electronic health records

#### Studies and registers

Kotelnikova E. V., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P.  
Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with Fabry disease: study design and cohort characterization

Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М.  
Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования

Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Драпкина О. М.  
Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры?

Сафарян А. С., Выгодин В. А.  
Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО

#### Совет экспертов

Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Ломакин Н. В., Мартынов А. И., Ройтман Е. В., Сычев Д. А.  
Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов

#### Клинические случаи

Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Чернева Д. В., Воловатова И. Н., Некрасова Т. А.  
Показатели углеводного обмена на фоне применения питавастатина у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак

Антипушина Д. Н., Зайцев А. А., Шахнович П. Г., Чернов С. А., Курбанов С. И., Казанцев Д. Н.  
Кардиосаркоидоз: возможна ли ранняя диагностика?

70 Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M.  
Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial

78 Samorodskaya I. V., Bubnova M. G., Akulova O. A., Drapkina O. M.  
Male and female mortality rates due to acute types of coronary artery disease in five-year age groups in the Russian Federation: what do the numbers mean?

89 Safaryan A. S., Vygodin V. A.  
Analysis of lipid-lowering therapy depending on socio-demographic factors in primary health care: data from the ARGO study

#### Expert consensus

97 Drapkina O. M., Vavilova T. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Lomakin N. V., Martynov A. I., Roitman E. V., Sychev D. A.  
The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines

#### Clinical cases

110 Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Cherneva D. V., Volovatova I. N., Nekrasova T. A.  
Indicators of carbohydrate metabolism in a patient with dyslipidemia and impaired fasting glycemia receiving pitavastatin: a case report

116 Antipushina D. N., Zaitsev A. A., Shakhnovich P. G., Chernov S. A., Kurbanov S. I., Kazantsev D. N.  
Cardiac sarcoidosis: is early diagnosis possible? Case report

## Уважаемые читатели,

основную часть двенадцатого номера журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" составляют статьи, подготовленные сотрудниками ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Национальный центр является многопрофильным научным и лечебным учреждением, которое принимает участие во многих проектах здравоохранения регионального и федерального значения. В Национальном центре внедряются во врачебную практику новые и инновационные технологии, методы исследования, алгоритмы организации медицинской помощи и программы.

В номер проступило много статей, поэтому он был разделен на две части. Большой раздел посвящен исследованиям и регистрам в клинической практике.

*Комков А. А. и соавт.* разработали систему цифрового машинного распознавания, извлечения и структурирования медицинских данных с формированием облачной электронной медицинской карты и представили результаты применения программы интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам в клинической практике.

Основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования для сопоставления эффективности эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита представлены *Капериз К. А. и соавт.*

Обращаем ваше внимание на исследования, доложенные руководителем авторского коллектива *Бернс С. А.* по исследованию различных схем вакцинации против вируса SARS-CoV-2, где изучались иммуногенность и реактогенность вакцин.

Скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний (Исследование "МАРКИЗ") проведено в разных регионах *Николаевым Н. А. и соавт.* В Российской Федерации также проводятся крупные исследования РЕГИОН-М и АРГО. Амбулаторная часть регистра РЕГИОН-М по анализу выживаемости больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения представлена *Толпыгиной С. Н. и соавт.* *Сафарян А. С. и Выгодин В. А.* анализировали результаты липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических фак-



торов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО. Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации по статистическим данным оценили *Самородская И. В. и соавт.*

В разделе "Эндоваскулярные вмешательства" показаны результаты влияния катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также представлены предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий и стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных артерий.

Варианты нуклеотидной последовательности генов *TPM1* и *RBM20*, наблюдаемые в семьях с сердечно-сосудистой патологией, изучены в разделе "Кардиомиопатии".

В разделе "Обзоры литературы" представлены материалы по мотивационному консультированию в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, составу тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, оценке полигенного риска артериальной гипертензии и позиции суточного мониторингирования артериального давления в современной практике.

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

**Редакция журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" выражает огромную благодарность рецензентам, которые помогли в этом году нашим авторам опубликовать результаты своих научных исследований.**

#### Наши рецензенты:

Абдульянов И. В., Авдеева Е. А., Агальцов М. В., Акашева Д. У., Андреева Н. Д., Андропова О. В., Анкудинов А. С., Антропова О. Н., Апалько С. В., Астанина С. Ю., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Барсуков А. В., Бегамбекова Ю. Л., Бернс С. А., Биткина И. К., Борисова Н. В., Боровкова Н. Ю., Бочкарев М. В., Бубнова М. Г., Ванчакова Н. П., Ветряков О. В., Виллевалде С. В., Виноградова Н. Г., Власов Т. Д., Гаус О. В., Гераскина Л. А., Гиляревский С. Р., Глотов А. С., Гоголашвили Н. Г., Горбунов В. М., Горшков А. Ю., Гривцова Л. Ю., Григорьян А. М., Гуревич К. Г., Давтян К. В., Джиева О. Н., Дроздова Л. Ю., Давыдов Е. Л., Денисова Д. В., Долгушина А. И., Елиашевич С. О., Ефименко А. Ю., Жернакова Ю. В., Замятин М. Н., Затейщиков Д. А., Зорькин А. А., Имаева А. Э., Исайкина О. Ю., Кавтеладзе З. А., Казанцев А. Н., Какорина Е. П., Калинин А. М., Калюта Т. Ю., Канорский С. Г., Карамнова Н. С., Каретникова В. Н., Карпов Ю. А., Кашталап В. В., Киселев А. Р., Климчук И. Я., Клинова А. С., Комаров А. Л., Комарова А. Н., Комиссарова С. М., Комлев А. Е., Котельникова Е. В., Кролевец Т. С., Крылова Н. С., Кужель Д. А., Кузнецова Т. Ю., Кутишенко Н. П., Лазарева Н. В., Ларина В. Н., Лебедева Н. Б., Лузина (Федорова) А. В., Лукина Ю. В., Мазаев В. П., Максимов В. Н., Максимов С. А., Мареев Ю. В., Маркин С. М., Марцевич С. Ю., Маскова Г. С., Метельская В. А., Мешков А. Н., Моисеева О. М., Мясников Р. П., Намазова-Баранова Л. С., Насонова С. Н., Ноздрачева А. В., Оберган Т. Ю., Ойроткина О. Ш., Орлов Ф. А., Орлова Т. Ю., Осипова И. В., Переверзева К. Г., Поздняк А. О., Покровская М. С., Потиевская В. И., Преображенская И. С., Протасов К. В., Печерина Т. Б., Печникова Л. С., Пономарева И. Б., Павленко В. И., Разводовский Ю. Е., Рогоза А. Н., Родионова Ю. В., Ротарь О. П., Рубаненко О. А., Руденко Б. А., Рылова Н. В., Сагайдак О. В., Саликова С. П., Самородская И. В., Сапельников О. В., Сахарова Г. М., Седых Д. Ю., Семенов Т. А., Семитко С. П., Сизова Л. В., Скалинская М. И., Скрипникова И. А., Смирнова Е. А., Смирнова М. Д., Смирнова О. В., Стаферов А. В., Сухоруков В. С., Таратухин Е. О., Тарзиманова А. И., Тарловская Е. И., Теремов А. В., Терентьева Д. С., Тихонов Д. Г., Ткаченко Ю. Г., Токарев С. А., Токмачев Р. Е., Толпыгина С. Н., Трипотень М. И., Туркина С. В., Ульянова О. В., Фальковская А. Ю., Филиппов Е. В., Харлап М. С., Хелимский Д. А., Хотин М. Г., Царенок С. Ю., Чаулин А. М., Чернявина А. И., Чернявский А. М., Чижов П. А., Шабалин В. В., Шальнова С. А., Шепель Р. Н., Шишкова В. Н., Шукуров Ф. Б., Щава С. П., Щекочихин Д. Ю., Эрлих А. Д., Юсупова А. О., Явелов И. С., Яркова В. Г., Яровая Е. Б., Ярославская Е. И., Яскевич Р. А., Яхонтов Д. А.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" имеет периодичность 12 выпусков в год. Ежегодно выходят 4 дополнительных номера "Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Профессиональное образование".

Помимо традиционных специальностей журнал развивает свою деятельность в следующих направлениях: биобанкирование, гериатрия, рентгенэндоваскулярная хирургия, общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, методология и технология профессионального образования, история медицины (история отечественной медицины, история кафедр, теория и методика обучения и воспитания).

**Приглашаем специалистов к сотрудничеству: авторов и рецензентов.**

## Результаты проспективного наблюдения больных артериальной гипертензией с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания в рутинной практике. Часть II. Предикторы неблагоприятных событий

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

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

**Цель.** Изучить предикторы неблагоприятных событий у больных артериальной гипертензией (АГ), в т.ч. с хроническими болезнями органов дыхания (БОД).

**Материал и методы.** В регрессионном анализе оценены клинико-анамнестические данные и показатели артериального давления (АД) у амбулаторных пациентов с АГ II-III стадии:  $n=156$ , из них 49 с бронхиальной астмой, 20 с хронической обструктивной болезнью легких; возраст  $63,4 \pm 8,8$  лет, женщин 72,4%, продолжительность наблюдения  $29,3 \pm 8,0$  мес. Исходы, вошедшие в комбинированную первичную конечную точку (КТ), зарегистрированы у 32 пациентов (смерть, серьезные сердечно-сосудистые события и осложнения), во вторичную КТ — у 57 (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, временная нетрудоспособность в связи с сердечно-сосудистым заболеванием/БОД, гипертонический криз, обострение БОД, пневмония, дыхательная недостаточность), в третичную КТ — у 76 (другие значимые заболевания/состояния, включая повышение АД без развития гипертонического криза, требующие коррекции регулярной терапии).

**Результаты.** Предикторами первичной КТ оказались степень ночного снижения диастолического АД (ДАД) ( $\beta=-5,335$ ,  $p=0,026$ ), вариабельность ДАД ночью ( $\beta=1,796$ ,  $p=0,007$ ), уровень лейкоцитов крови ( $\beta=0,241$ ,  $p=0,039$ ); вторичной КТ — систолическое АД  $\geq 170$  мм рт.ст. в анамнезе ( $\beta=1,305-1,641$ ,  $p=0,037-0,017$ ), прием статинов ( $\beta=-0,997$ ,  $p=0,037$ ), БОД ( $\beta=0,734$ ,  $p=0,023$ ), уровень тромбоцитов крови ( $\beta=-0,008$ ,  $p=0,022$ ); третичной КТ — только БОД ( $\beta=1,082$ ,  $p<0,0001$ ).

**Заключение.** Пациенты с АГ нуждаются в комплексной многофакторной профилактике. Необходимо улучшать контроль клинического и амбулаторного АД, липидов крови, особенно при наличии БОД, улучшать контроль самих БОД. Целесообразно чаще использовать метод суточного мониторирования АД в рутинной практике, включая оценку степени ночного снижения АД и его вариабельности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хронические болезни органов дыхания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, неблагоприятные события, предикторы, степень ночного снижения артериального давления, вариабельность артериального давления, лейкоциты, тромбоциты, статины, контроль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 19/09-2022

Рецензия получена 03/10-2022

Принята к публикации 02/11-2022



**Для цитирования:** Смирнова М. И., Горбунов В. М., Курехян А. С., 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 II. Предикторы неблагоприятных событий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3424. doi:10.15829/1728-8800-2022-3424. EDN ZGFABC

**Данные о предыдущей публикации:** 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: smirnova.m.i@mail.ru

[Смирнова М. И.\* — к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, ORCID: 0000-0002-6208-3038, Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Курехян А. С. — н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, ORCID: 0000-0001-8498-7030, 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].

## Results of the prospective observation in routine practice of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases. Part II. Predictors of adverse events

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

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

**Aim.** To study the predictors of adverse events in hypertensive (HTN) patients, including those with chronic respiratory diseases (CRDs).

**Material and methods.** Regression analysis evaluated clinical and anamnestic data and blood pressure (BP) in outpatients with stage II-III HTN (n=156): 49 patients had asthma, 20 — chronic obstructive pulmonary disease; age — 63,4±8,8 years, women — 72,4%, follow-up duration 29,3±8,0 months. The outcomes included in the composite primary endpoint (EP) were registered in 32 patients (death, major cardiovascular events and complications), while the secondary EPs were registered in 57 patients (hospitalizations, emergency calls, temporary disability due to cardiovascular disease/CRD, hypertensive crisis, exacerbation of CRD, pneumonia, respiratory failure), and tertiary EP — in 76 (other significant diseases/conditions, including increased blood pressure without hypertensive crisis, requiring correction of regular therapy).

**Results.** Predictors of primary EPs were the decrease level of nocturnal diastolic BP (DBP) ( $\beta=-5,335$ ,  $p=0,026$ ), nocturnal DBP variability ( $\beta=1,796$ ,  $p=0,007$ ), blood leukocyte level ( $\beta=0,241$ ,  $p=0,039$ ); secondary EPs — systolic blood pressure  $\geq 170$  mm Hg in history ( $\beta=1,305-1,641$ ,  $p=0,037-0,017$ ), statin use ( $\beta=-0,997$ ,  $p=0,037$ ), CRD ( $\beta=0,734$ ,  $p=0,023$ ), blood platelet level ( $\beta=-0,008$ ,  $p=0,022$ ); tertiary EPs — only CRD ( $\beta=1,082$ ,  $p<0,0001$ ).

**Conclusion.** Patients with HTN need complex multifactorial prevention. It is necessary to improve the control of office and ambulatory blood pressure, blood lipids, especially in the presence of CRD, to improve the control of CRDs themselves. The method of 24-hour blood pressure monitoring should be used more often in routine practice, including assessing the degree of nocturnal blood pressure reduction and its variability.

**Keywords:** hypertension, chronic respiratory diseases, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, adverse events, pre-

dictors, degree of nocturnal blood pressure decrease, blood pressure variability, leukocytes, platelets, statins, blood pressure control, ambulatory blood pressure monitoring.

**Relationships and Activities:** none.

Smirnova M. I.\* 0000-0002-6208-3038, Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Kurekhyan A. S. ORCID: 0000-0001-8498-7030, 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: smirnova.m.i@mail.ru

**Received:** 19/09-2022

**Revision Received:** 03/10-2022

**Accepted:** 02/11-2022

**For citation:** Smirnova M. I., Gorbunov V. M., Kurekhyan A. S., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D. Results of the prospective observation in routine practice of hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases. Part II. Predictors of adverse events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3424. doi:10.15829/1728-8800-2022-3424. EDN ZGFABC

**Data about a previous publication:** Smirnova M. I., Kurekhyan A. S., Gorbunov V. M., Andreeva G. F., Koshelyaevskaya Ya. N., Deev A. D. Prospective followup 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, БКТ — вторичная конечная точка, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОР — отношение рисков, ПКТ — первичная конечная точка, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, СНС — степень ночного снижения, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКТ — третичная конечная точка, ФР — факторы риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, АСQ-5 — Asthma Control Questionnaire, CAT — COPD Assessment Test.

## Введение

Независимый вклад болезней органов дыхания (БОД) в прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности с артериальной гипертензией (АГ), широко известен [1-3]. Основу профилактики неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов составляет контроль болезней и факторов риска (ФР). Однако предупреждение неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанием АГ и БОД представляет определенную проблему. Во-первых, требуется выявление всех модифицируемых ФР, а во-вторых, необходим их длительный контроль и периодическая оценка пациента, учитывающая вероятность утраты контроля, появления новых ФР, а также изменения течения болезней. При этом, несмотря на обширные знания о пользе мер первичной и вторичной про-

филактики, неудовлетворительный контроль ФР сохраняется. Например, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), на фоне некоторого снижения уровня заболеваемости и смертности взрослого населения в России, благодаря внедрению современных методов профилактики, диагностики и лечения ССЗ, остаются проблемы с контролем артериального давления (АД), гиперлипидемии, массы тела, курения и других модифицируемых ФР [4]. Отмеченное нацеливает на проведение дальнейших исследований в области изучения АГ, в частности у больных с БОД, для поиска направлений совершенствования профилактики неблагоприятных исходов. Эти исследования включают/могут включать оценку разнообразных параметров — потенциаль-

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Высокую частоту неблагоприятных событий у больных артериальной гипертензией с болезнями органов дыхания (БОД) связывают с системным воспалением и плохим контролем артериального давления (АД).

#### Что добавляют результаты исследования?

- Серьезные сердечно-сосудистые события и осложнения, смерть у больных артериальной гипертензией II-III стадии независимо связаны со степенью ночного снижения и вариабельностью АД, уровнем лейкоцитов крови; госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, временная нетрудоспособность, гипертонический криз и другие события — с БОД, систолическим АД в анамнезе  $\geq 170$  мм рт.ст. и отрицательно с приемом статинов; другие клинически значимые заболевания и состояния, включая повышение АД без развития гипертонического криза, требующие коррекции регулярной терапии, — с БОД.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The high incidence of adverse events in hypertensive patients with chronic respiratory disease (CRDs) is associated with systemic inflammation and poor blood pressure (BP) control.

#### What might this study add?

- Major cardiovascular events and complications, death in patients with stage II-III hypertension are independently associated with the degree of nocturnal decrease and variability in blood pressure, blood leukocyte level; hospitalizations, emergency calls, temporary disability, hypertensive crisis and other events — with CRDs, history of systolic blood pressure  $\geq 170$  mm Hg and negatively associated with statin use; other clinically significant diseases and conditions, including an increase in blood pressure without hypertensive crisis, requiring correction of regular therapy, are associated with CRD.

ных предикторов неблагоприятных событий, в т.ч. отдельных характеристик АД, особенностей течения сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии и профилактики.

В представленной ранее первой части данной работы были проанализированы различные типы неблагоприятных событий у больных АГ, в т.ч. с хроническими БОД — бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [5].

Цель второй части исследования — изучение факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями у пациентов с АГ (в т.ч. с БОД), включая клиничко-анамнестические данные и некоторые показатели АД.

## Материал и методы

Основой для анализа послужили результаты проспективного когортного исследования больных эссенциальной АГ, обращающихся к кардиологу муниципальной поликлиники, часть которых имела сопутствующую БА или ХОБЛ. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Некоторые детали протокола и характеристики пациентов опубликованы в 1 части статьи [5].

**Критериями включения** в проспективное наблюдение были:

- возраст 30-79 лет,
- регулярная антигипертензивная терапия (АГТ) не  $< 2$  нед. подряд с уровнем клинического АД на момент включения  $< 180/110$  мм рт.ст.,

- у больных с БА и ХОБЛ наличие верифицирующей диагноз медицинской документации,
- информированное согласие на участие в исследовании.

#### Критерии не включения:

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

#### Оценка отдельных характеристик АД

Вариабельность АД оценивали по данным СМАД с помощью SD (standard deviation); отдельно анализировали дневной и ночной периоды (07:00-22:59 ч, 23:00-06:59 ч, соответственно). Также по данным СМАД анализировали степень ночного снижения (СНС) АД, которую рассчитывали по формуле:  $\text{СНС АД} = [(\text{АДд} - \text{АДн}) / \text{АДд}] \times 100\%$ , где АДд — уровень АД в дневное время, АДн — уровень АД в ночное время. Фенотип АД классифицировали как соотношение клинического и амбулаторного АД в зависимости от соответствия пороговым значениям; учитывали 4 фенотипа — эффективная АГТ (показатели АД ниже пороговых), гипертензия белого халата на лечении (повышено только клиническое АД), скрытая неэффективность АГТ (повышено только амбулаторное АД), неэффективная АГТ (повышено и клиническое, и амбулаторное АД) [6].

Таблица 1

## Регулярная терапия при включении в исследование, %

	Все пациенты, n=156	АГ без БОД, n=87	АГ с БОД, n=69	p
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	46,8	44,8	49,3	0,580
Диуретики	46,8	52,9	39,1	0,088
β-адреноблокаторы	42,3	59,8	20,3	<0,0001
Антагонисты кальция	42,3	35,6	50,7	0,058
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента	35,3	36,8	33,3	0,654
Агонисты I <sub>1</sub> -имидазолиновых рецепторов	7,7	5,7	10,1	0,306
Антиагреганты, антикоагулянты	53,8	70,1	33,3	<0,0001
Статины	24,4	31,0	15,9	0,029
Антиаритмические препараты	3,2	3,4	2,9	0,846
Гормоны щитовидной железы	4,5	3,4	5,8	0,482
Гипогликемические препараты	5,1	2,3	8,7	0,072

Примечание: p — оценка различий между группами АГ без БОД и АГ с БОД. АГ — артериальная гипертензия, БОД — болезни органов дыхания.

Таблица 2

## Инструментальные и лабораторные данные на визите включения\*

	Все пациенты, n=156	АГ без БОД, n=87	АГ с БОД, n=69	p
Клиническое САД/ДАД, мм рт.ст.	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
Амбулаторное АД, мм рт.ст.:				
САД <sub>24</sub> /ДАД <sub>24</sub>	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
САД <sub>д</sub> /ДАД <sub>д</sub>	126,3±11,7/76,3±7,4	123,3±11,2/75,3±7,3	130,1±11,2/77,6±7,4	<0,0001/0,053
САД <sub>н</sub> /ДАД <sub>н</sub>	112,3±13,9/63,5±8,6	108,5±11,8/61,7±6,9	117,0±15,0/65,9±10,0	<0,0001/0,009
Фенотипы АД, %:				0,012
эффективная АГТ	32,1	37,1	25,5	
ГБХ на лечении	37,2	42,7	29,9	
СНЛ АГ	5,8	4,5	7,5	
неэффективная терапия	25,0	15,7	37,3	
СНС САД/ДАД, %	10,1±2,4/17,0±9,0	11,9±7,0/17,8±7,0	10,1±8,0/15,1±10,0	0,159/0,060
SD САД <sub>д</sub> /ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	12,7±3,1/9,6±2,8	12,1±3,0/9,4±3,0	13,5±3,1/9,9±2,6	0,004/0,336
SD САД <sub>н</sub> /ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	10,2±3,9/10,9±2,5	9,8±3,7/10,9±2,5	10,9±4,0/11,0±2,5	0,075/0,892
ОФВ <sub>1</sub> (л)/ФЖЕЛ(л)	0,75±0,18	0,80±0,06	0,68±0,24	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±5,0	30,8±4,6	30,2±5,5	0,428
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,0	5,2±1,0	5,2±0,9	0,915
СКФ, мл/мин	81,7±27,8	83,6±28,5	75,3±25,3	0,078
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,3	5,4±1,3	6,0±1,2	0,004
Лейкоциты крови, клеток ×10 <sup>9</sup> /л	7,3±1,8	7,1±1,7	7,5±1,5	0,289
Эритроциты, клеток ×10 <sup>12</sup> /л	4,7±0,4	4,7±0,4	4,7±0,4	0,767
Гемоглобин, г/л	139,0±12,3	138,8±12,4	139,1±12,3	0,880
Тромбоциты, клеток ×10 <sup>9</sup> /л	244,3±54,0	245,3±54,9	242,9±53,2	0,999

Примечание: \* — данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD), если не указаны проценты. 24 — среднесуточный показатель, д — усредненный показатель за день, н — усредненный показатель за ночь, SD — вариабельность АД, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — соотношение объема форсированного выдоха за первую сек. к форсированной жизненной емкости легких по данным спирометрии после ингаляции сальбутамола 400 мкг, p — значимость различий между группами АГ без БОД и АГ с БОД, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия, БОД — болезни органов дыхания, ГБХ — гипертензия "белого халата", ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНЛ — скрытая неэффективность лечения, СНС — степень ночного снижения.

## Основные характеристики пациентов

Последовательно включено 156 амбулаторных больных АГ II-III стадии, из них в группу без БОД — 87 пациентов, в группу с БОД — 69 (49 с БА, 20 с ХОБЛ). Средний возраст составил 63,4±8,8 лет, женщин было 72,4%. Пациенты с БОД оказались старше (p=0,047), чаще имели анам-

нез воздействия профессиональных вредных факторов (p=0,001), группу инвалидности (p=0,001) и заболевания опорно-двигательного аппарата — 11,6 vs 2,3% (p=0,019). По другим сопутствующим заболеваниям и их количеству, факту курения в настоящее время или в прошлом, индексу курения группы не различались [5]. Монотерапию АГ

Таблица 3

Предикторы комбинированной ПКТ у больных АГ с учетом БОД (регрессия Кокса; n=156, длительность наблюдения 29,3±8,0 мес.)

Характеристика	$\beta$	$\chi^2$ Вальда	p
СНС ДАД	-5,443	5,202	0,023
SD ДАДн	1,788	7,201	0,007
Уровень лейкоцитов крови	0,240	4,243	0,039
Добавление в модель фактора "БОД"			
СНС ДАД	-5,335	4,972	0,026
SD ДАДн	1,796	7,155	0,007
Уровень лейкоцитов крови	0,241	4,257	0,039
Принадлежность к группе БОД	0,140	0,130	0,718

Примечание: БОД — болезни органов дыхания, ДАД — диастолическое артериальное давление, СНС — степень ночного снижения, SD ДАДн — вариабельность диастолического артериального давления ночью.

Таблица 4

Предикторы ВКТ (регрессия Кокса; n=156, длительность наблюдения 29,3±8,0 мес.)

Характеристика	$\beta$	$\chi^2$ Вальда	p
Максимальное САД =201-210 мм рт.ст.	1,776	6,761	0,009
Максимальное САД =170-180 мм рт.ст.	1,383	4,922	0,027
Прием статинов	-1,030	5,058	0,025
Уровень тромбоцитов крови	-0,007	4,845	0,028
Добавление в модель фактора "БОД"			
Максимальное САД =201-210 мм рт.ст.	1,641	5,709	0,017
Максимальное САД =170-180 мм рт.ст.	1,305	4,343	0,037
Прием статинов	-0,997	4,359	0,037
Принадлежность к группе с БОД	0,734	5,203	0,023
Уровень тромбоцитов	-0,008	5,216	0,022

Примечание: БОД — болезни органов дыхания, САД — анамнестические сведения о максимальных значениях систолического артериального давления.

получали 28,8% пациентов, остальные — комбинацию из ≥2 антигипертензивных препаратов. 60,9% пациентов принимали препараты регулярной терапии сопутствующих заболеваний. Регулярную терапию БОД или препараты для купирования респираторных симптомов принимали 78,3% пациентов. Пациенты с БОД в 2 раза реже принимали статины и антиагреганты или антикоагулянты (таблица 1).

Показатели клинического АД в среднем превышали целевой уровень в обеих группах (соответствовали АГ 1 ст.). Амбулаторное АД по данным СМАД в среднем не превышало пороговых значений. Однако и клиническое, и амбулаторное АД было выше в группе с БОД, как и вариабельность САД. Эти и другие характеристики пациентов представлены в таблице 2. Для оценки значимости различий количественных переменных использовали дисперсионный анализ (ANOVA), категориальных — критерий Пирсона.

#### Основные результаты проспективного наблюдения

Продолжительность наблюдения варьировала от 6 до 39 мес., в среднем — 29,3±8,0 мес. Все визиты исследования прошли 143 пациента: 7 отказались от дальнейшего участия, 4 умерли, 2 поменяли место жительства. Причины смерти: острая сердечная недостаточность (n=2), прогрессирование дыхательной недостаточности, как осложнения ХОБЛ (n=1), рак предстательной железы (n=1). Исходы, вошедшие в комбинированную первич-

ную конечную точку (ПКТ), зарегистрированы у 32 пациентов (смерть, серьезные сердечно-сосудистые события и осложнения), вторичную конечную точку (ВКТ) — у 57 (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи и временная нетрудоспособность в связи с ССЗ или БОД, гипертонический криз, обострение БА/ХОБЛ, пневмония, дыхательная недостаточность), третичную конечную точку (ТКТ) — у 76 (другие клинически значимые заболевания и состояния). Подробнее неблагоприятные события описаны в 1 части статьи [5].

#### Статистический анализ

Взаимосвязь характеристик исследуемых пациентов с исходами, вошедшими в конечную точку (предикторы), изучали в регрессионном анализе. Статистически значимой считали независимую связь характеристики с исходом, если  $p < 0,05$ . В качестве возможных предикторов рассматривали следующие параметры: социально-демографические, антропометрические, анамнестические и лабораторные данные, усредненные значения АД (клинического, дневного, ночного), показатели вариабельности клинического и амбулаторного АД, СНС и фенотип АД, данные вопросника ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) и теста CAT (COPD Assessment Test) [7, 8], классы препаратов, учитывали наличие моно- или комбинированной АГТ. На заключительном этапе анализа в модель вводили переменную "БОД".

Таблица 5

Предикторы ТКТ (регрессия Кокса; n=156, длительность наблюдения 29,3±8,0 мес.)

Характеристика	$\beta$	$\chi^2$ Вальда	p
СНС ДАД	-3,342	6,251	0,012
САДкл. >139 мм рт.ст.	0,534	4,314	0,038
Длительность АГ	0,027	5,265	0,022
Добавление в модель фактора "БОД"			
Принадлежность к группе с БОД	1,082	18,415	<0,0001
СНС ДАД	-2,412	3,451	0,063
САДкл. >139 мм рт.ст.	0,448	3,039	0,081
Длительность АГ	0,021	3,648	0,056

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, БОД — болезни органов дыхания, ДАД — диастолическое артериальное давление, САДкл. — клиническое систолическое артериальное давление, СНС — степень ночного снижения.

## Результаты

В регрессионном анализе комбинированная ПКТ оказалась прямо взаимосвязана с вариабельностью ночного ДАД, уровнем лейкоцитов и обратно связана с СНС ДАД (таблица 3). Принадлежность к группе с БОД не вносила вклад в развитие ПКТ. Однако напомним, что кривые выживаемости, составляющие комбинацию данных исходов, между больными АГ с и без БОД, расходились после 10 мес. наблюдения [5].

События ВКТ были прямо связаны с указанием на высокие значения САД в анамнезе (до включения в исследование) и отрицательно — с приемом статинов и уровнем тромбоцитов крови. При введении в регрессионную модель факта принадлежности к группе с БОД указанные параметры не теряли значимости и фактор "БОД" также являлся независимым предиктором событий ВКТ (таблица 4).

С исходами, включенными в ТКТ, были прямо связаны уровень клинического САД >139 мм рт.ст. и длительность АГ, отрицательно — СНС ДАД. Принадлежность к группе с БОД оказалась самой весомой — значимость других факторов снизилась до уровня тенденции (таблица 5).

Другие характеристики пациентов, включая курение, индекс массы тела, класс и количество антигипертензивных препаратов, фенотип АД, показатели функции внешнего дыхания, препараты для лечения БА и ХОБЛ, не были связаны с исходами у изучавшихся пациентов.

## Обсуждение

### Предикторы комбинированной ПКТ

Известно, что неблагоприятные исходы у пациентов с АГ ассоциированы и с традиционными ФР (возраст, мужской пол, курение, ожирение и другие), и с эффективностью контроля АД [6]. У пациентов с БОД, кроме указанных выше ФР, отмечают взаимосвязь ССЗ и летальных исходов с показателями функции внешнего дыхания, частотой и тяжестью обострений БОД. В исследовании Mannino DM, et al. было убедительно показано, что 5-летняя выживаемость

больных АГ (n=8137) зависит от выраженности обструкции дыхательных путей [9]. Результаты настоящей работы таких взаимосвязей с комбинированной ПКТ не обнаружили (меньшая длительность наблюдения). Однако ПКТ была независимо ассоциирована с вариабельностью ДАД ночью и СНС ДАД, уровнем лейкоцитов крови — маркера системного воспаления (таблицы 2, 3; по этим показателям группы пациентов в среднем не отличались). Более крупные исследования также показывают, что вариабельность и СНС АД связаны с неблагоприятным прогнозом. Например, в работе Celik M, et al. вариабельность САД была независимо ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском при его оценке с помощью The Pooled Cohort Risk Assessment Equations 10-year risk calculator (n=250, отношение рисков (ОР) 1,26; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08-1,47, p=0,004) [10], а СНС АД (n=9828) с риском смерти в анализе базы данных IDACO (the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome): для СНС САД ОР смерти от всех причин составлял 1,13 (95% ДИ: 1,07-1,19, p<0,0001), для СНС ДАД этот ОР был 1,12 (95% ДИ: 1,06-1,19, p<0,001), при этом только для СНС ДАД был повышен ОР смерти от сердечно-сосудистых причин (1,10; 95% ДИ: 1,00-1,21, p<0,05) и всех сердечно-сосудистых событий (1,07; 95% ДИ: 1,00-1,13, p<0,05) [11].

Системное воспаление является патогенетической основой многих острых и хронических заболеваний, включая БОД, ССЗ и сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [12, 13]. В крупном исследовании больных ХОБЛ (n=8656) уровень лейкоцитов крови  $>9 \times 10^9/\text{л}$ , как и уровень С-реактивного белка, фибриногена, был ассоциирован с 2-4-кратным риском инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, сахарного диабета, рака легкого и пневмонии [14].

Отсутствие вклада БОД в настоящем исследовании в развитие летального исхода, ССО и других событий ПКТ, по-видимому, связано с относительно небольшим периодом наблюдения и количеством пациентов, особенно с ХОБЛ.

### Предикторы ВКТ

Взаимосвязь ВКТ в представленной работе с анамнестическими сведениями о САД  $\geq 170$  мм рт.ст. свидетельствует о весьма неудовлетворительном до включения в исследование контроле АД. Возможно, именно у этих же пациентов хуже контролировалось АД и в течение периода наблюдения. Можно только предположить, что пациенты с таким анамнезом характеризуются плохим контролем ФР, низкой приверженностью АГТ. При этом отрицательная взаимосвязь приема статинов с данным типом конечной точки (таблица 4), частота компонентов которой отличалась между группами преимущественно за счет "респираторных" событий [5], еще раз свидетельствует, на наш взгляд, о плейотропном противовоспалительном эффекте данного класса препаратов. Именно этим эффектом объясняют снижение частоты обострений ХОБЛ у пациентов, нуждающихся в назначении статинов по прямым показаниям [15, 16]. Например, в когортном исследовании Huang CC, et al. прием статинов достоверно снижал риск госпитализации в связи с ХОБЛ ( $n=6252$ ; ОР 0,66; 95% ДИ: 0,60-0,74;  $p<0,001$ ) [17]. Прием статинов также ассоциируют с улучшением контроля АД и антиагрегантным эффектом [18, 19]; их вклад в снижение сердечно-сосудистого риска у больных с нарушениями липидного обмена в комментариях не нуждается.

Настоящее исследование демонстрирует независимый вклад самих БОД в вероятность развития гипертонического криза, госпитализации с ССЗ и других событий ВКТ, включая "респираторные" (таблица 4). При этом, взаимосвязь ВКТ с препаратами для лечения БОД отсутствует. Существенные повышения уровня АД у пациентов с БОД известны многие десятилетия [20-23], а плохой контроль БА или ХОБЛ ассоциирован не только с риском их обострений и осложнений, ССО, но и с летальным исходом [24-26].

Обращает на себя внимание находка значимого, хотя и наименьшего по значению  $\beta$ -коэффициента, вклада в развитие ВКТ в представленной регрессионной модели уровня тромбоцитов крови. Можно предположить, что данный факт опосредован приемом каких-либо препаратов (например, нестероидных противовоспалительных (НПВП) по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата, частота их значимо выше в группе с БОД) или повышенной агрегацией тромбоцитов с формированием микроагрегатов (особенно в случае малых размеров тромбоцитов), которая при использовании автоматических анализаторов может не определяться, но привести к недооценке их уровня и состояния [27]. Данную гипотезу можно поддерживать тем, что с приемом НПВП ассоциируют ухудшение контроля АД, в частности у принимающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,

ухудшение контроля БА, обострение ХОБЛ, ухудшение прогноза больных ССЗ. Эти события отмечались и в настоящем исследовании, однако их связь с приемом НПВП не анализировалась. В то же время данный параметр (уровень тромбоцитов) мог оказаться значимым в модели анализа из-за ограничений работы, но представляется интересным для изучения в более крупных исследованиях больных АГ с БОД.

### Предикторы ТКТ

У обследованных пациентов с АГ хронические БОД явились доминирующим фактором, ассоциированным с ТКТ (таблица 5). Напомним, что основную их часть составили: ухудшение течения БА (у 1/3 пациентов) и ХОБЛ (у 1/2 пациентов) по данным АСQ-5 и САТ, острый бронхит в группе с БОД, а также ухудшение течения АГ без развития гипертонического криза, потребовавшее коррекции АГТ. Последний факт значимо чаще регистрировался у пациентов с БОД (33,3%), чем без БОД (19,5%) [5]. Опираясь на эти данные, вновь можно предположить, что при более длительном наблюдении БОД, особенно при неудовлетворительном их контроле, могли оказаться предиктором ПКТ в представленной когорте пациентов с АГ.

**Ограничения исследования.** Основными ограничениями исследования являются относительно небольшое количество включенных пациентов и длительность наблюдения, объединение пациентов с БА и ХОБЛ в одну группу, их разное количество. Дополнительным ограничением является оценка связи исходов, включавших характеристики АД, с другими параметрами АД, которые могут быть взаимозависимы.

### Заключение

БОД существенно влияют на течение ССЗ и прогноз в целом. Пациенты с АГ нуждаются в рациональной многофакторной профилактике, регулярном диспансерном наблюдении. Необходимо у больных АГ лучше контролировать клиническое и амбулаторное АД, показатели липидного спектра крови, особенно при наличии БОД. Целесообразно чаще использовать метод СМАД в рутинной практике не только для оценки уровня АД, но и таких дополнительных показателей, как СНС и вариабельность. Весьма важен и оптимальный контроль самих БОД, включая профилактику обострений, респираторных инфекций. Требуются более крупные исследования в области изучения коморбидности АГ и БОД, в т.ч. с разработкой специальных подходов к ведению таких пациентов для предупреждения неблагоприятных событий.

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

## Литература/References

- 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.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, et al. Clinical characteristics and factors associated with poor outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiia*. 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- 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.
- Smirnova MI, Kurekhyan AS, Gorbunov VM, et al. 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. (In Russ.) Смирнова М.И., Курехян А.С., Горбунов В.М. и др. 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.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-8. doi:10.1016/j.rmed.2004.10.008.
- Belevsky AS. A new test to assess the course of COPD: 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.
- 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.
- Celik M, Yuksel UC, Yildirim E, et al. The relationship between blood pressure variability and Pooled Cohort Risk Assessment Equations 10-year cardiovascular risk score. *Blood Press Monit*. 2016;21(5):282-7. doi:10.1097/MBP.0000000000000200.
- Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res*. 2010;33(8):757-66. doi:10.1038/hr.2010.110.
- Metelskaya VA, Gumanova NG. Valid cardiac biomarkers. Part I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2573. (In Russ.) Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573.
- Gumanova NG, Klimushina MV, Bogdanova NL, et al. Valid cardiac biochemical markers. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2588. (In Russ.) Гуманова Н.Г., Климушина М.В., Богданова Н.Л. и др. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2588. doi:10.15829/1728-8800-2020-2588.
- Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *AJRCCM*. 2012;186:982-8. doi:10.1164/rccm.201206-1113OC.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015;70(1):33-40. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205795.
- Gerasimova EB, Bazdyrev ED, Smakotina SA, et al. Effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;2. (In Russ.) Герасимова Е.Б., Баздырев Е.Д., Смакотина С.А. и др. Эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;2.
- Huang CC, Chan WL, Chen YC, et al. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin Ther*. 2011;33(10):1365-70. doi:10.1016/j.clinthera.2011.08.010.
- Rubanencko OA, Kirichenko NA, Fatenkov OV. Optimization of hemostasis indicators under the influence of statin therapy in patients with ischemic heart diseases. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2:50-5. (In Russ.) Рубаненко О.А., Кириченко Н.А., Фатенков О.В. Оптимизация гемостазиологических показателей под влиянием терапии статинами у больных ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;2:50-5.
- Fedorishina OV, Protasov KV, Torunova AM. The effect of statin added to antihypertensive therapy on arterial stiffness in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):27-32. (In Russ.) Федоришина О.В., Протасов К.В., Торунова А.М. Влияние статина при добавлении к антигипертензивной терапии на показатели сосудистой жёсткости у больных артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):27-32. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.4.
- Jarvinen KA. Fluctuation of arterial blood pressure in asthma. *Br Med J*. 1957;1(5031):1328-30. doi:10.1136/bmj.1.5031.1328.
- Mukharlyamov NM, Sattbekov ZhS, Suchkov VV. Systemic arterial hypertension in patients with chronic nonspecific lung diseases. *Kardiologiia*. 1974;12(34):55-61. (In Russ.) Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974;12(34):55-61.
- Kozyrev AG, Zhdanov VF. Diurnal variability of arterial blood pressure and peak expiratory flow rate in patients with bronchial

- asthma and concurrent essential hypertension. PULMONOLOGIYA. 2003;(2):52-6. (In Russ.) Козырев А.Г., Жданов В.Ф. Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология. 2003;(2):52-6.
23. Borovkov NN, Dobrotina IS, Berdnikova LV. Features of blood pressure according to daily monitoring in patients with arterial hypertension against the background of exacerbation of bronchial asthma. Medical Almanac. 2012;(1):183-5. (In Russ.) Боровков Н.Н., Добротина И.С., Бердникова Л.В. Особенности артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией на фоне обострения бронхиальной астмы. Медицинский альманах. 2012;(1):183-5.
24. Raita Y, Camargo CA Jr, Faridi MK, et al. Risk of Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Patients with Asthma Exacerbation: A Population-Based, Self-Controlled Case Series Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):188-94.e8. doi:10.1016/j.jaip.2019.06.043.
25. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091-7. doi:10.1378/chest.09-2029.
26. Demko IV, Petrova MM, Gordeeva NV, et al. Bronchial asthma: Features of the clinical course and treatment in combination with the pathology of the cardiovascular system. Siberian Medical Review. 2008;52(4):71-7. (In Russ.) Демко И.В., Петрова М.М., Гордеева Н.В. и др. Бронхиальная астма: особенности клинического течения и лечения в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Сибирское медицинское обозрение. 2008;52(4):71-7.
27. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost. 2013;11(6):1183-9. doi:10.1111/jth.12231.

# Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса

Коков А. Н., Масенко В. Л., Кареева А. И., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л.

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

**Цель.** Определить клинический портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим нарушением мышечного статуса.

**Материал и методы.** В исследование включены 387 пациентов со стабильной ИБС, имеющих показания для открытой реваскуляризации миокарда. Количественная оценка мышечной ткани проводилась с использованием данных компьютерной томографии. Выполнен сравнительный анализ показателей клинико-анамнестической характеристики групп пациентов с саркопенией (n=152) и с нормальным мышечным статусом (n=235).

**Результаты.** Признаки саркопении выявлены у 39,3% пациентов со стабильной ИБС. В группе саркопении и группе с нормальным мышечным статусом отмечалось преобладание лиц мужского пола — 86,2 и 64,7% (p=0,01), наличие гиперхолестеринемии — 51,3 и 31,1% (p=0,02), сахарного диабета (СД) 2 типа — 21,1 и 28,1% (p=0,06), многососудистого поражения коронарных артерий — 25,6 и 17,8% случаев (p=0,018), соответственно. При саркопении отмечали в 4 раза более длительный анамнез СД (p=0,01) и в 2,3 раза большую длительность ИБС (p=0,03). Частота ожирения при саркопении меньше в 3,4 раза (p=0,003). Корреляционный анализ показал связь мышечного статуса с возрастом (r=-0,674; p=0,002), длительностью анамнеза ИБС (r=-0,582; p=0,001) и СД (r=-0,748; p<0,001).

**Заключение.** Клинико-анамнестический образ пациента со стабильной ИБС и саркопенией характеризуется ассоциацией пони-

женной мышечной массы с мужским полом, гиперхолестеринемией, многососудистым поражением коронарного русла, длительным анамнезом СД 2 типа и стенокардией.

**Ключевые слова:** саркопения, компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, клинический портрет.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Поступила 27/10-2022

Рецензия получена 23/11-2022

Принята к публикации 07/12-2022



**Для цитирования:** Коков А. Н., Масенко В. Л., Кареева А. И., Кривошапова К. Е., Барбараш О. Л. Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3454. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3454. EDN LGWDUG

## Profile of a patient with stable coronary artery disease and impaired muscle status

Kokov A. N., Masenko V. L., Kareeva A. I., Krivoshapova K. E., Barbarash O. L.

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

**Aim.** To determine the clinical profile of a patient with stable coronary artery disease (CAD) and impaired muscle status.

**Material and methods.** The study included 387 patients with stable CAD who had indications for open myocardial revascularization. Quantification of muscle tissue was carried out using computed tomography. Comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics of groups of patients with sarcopenia (n=152) and those with normal muscle status (n=235) was performed.

**Results.** Signs of sarcopenia were found in 39,3% of patients with stable CAD. In the group of sarcopenia and the group with normal muscle status, there was a predominance of males — 86,2 and 64,7% (p=0,01), the presence of hypercholesterolemia — 51,3 and 31,1% (p=0,02), type 2 diabetes — 21,1 and 28,1% (p=0,06), multivessel CAD — 25,6 and 17,8% of cases (p=0,018), respectively. In sarcopenia,

a 4 times longer history of diabetes was noted (p=0,01) and a 2,3 times longer duration of CAD (p=0,03). The prevalence of obesity in sarcopenia was 3,4 times less (p=0,003). Correlation analysis showed the relationship of muscle status with age (r=-0,674; p=0,002), duration of CAD history (r=-0,582; p=0,001) and diabetes (r=-0,748; p<0,001).

**Conclusion.** The clinical and anamnestic profile of a patient with stable CAD and sarcopenia is characterized by an association of decreased muscle mass with male sex, hypercholesterolemia, multivessel coronary CAD, a long-term history of type 2 diabetes and angina.

**Keywords:** sarcopenia, computed tomography, coronary artery disease, clinical profile.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the Russian Science Foundation grant № 22-15-00305 "Pathophysiological

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.kokov@mail.ru

[Коков А. Н.\* — к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Масенко В. Л. — к.м.н., н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0003-3970-4294, Кареева А. И. — м.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-6004-4852, Кривошапова К. Е. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

features of the formation of osteosarcopenic obesity in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging".

Kokov A. N.\* ORCID: 0000-0002-7573-0636, Masenko V. L. ORCID: 0000-0003-3970-4294, Kareeva A. I. ORCID: 0000-0002-6004-4852, Krivoshepova K. E. ORCID: 0000-0003-2384-5682, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: dr.kokov@mail.ru

Received: 27/10-2022

Revision Received: 23/11-2022

Accepted: 07/12-2022

**For citation:** Kokov A. N., Masenko V. L., Kareeva A. I., Krivoshepova K. E., Barbarash O. L. Profile of a patient with stable coronary artery disease and impaired muscle status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3454. doi:10.15829/1728-8800-2022-3454. EDN LGWDUG

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, МИТ — мышечный индекс тела, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Полиморбидность пожилого возраста, включая саркопению, является неблагоприятным фоном для основной патологии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).
- В настоящее время отсутствуют данные о распространенности саркопении у больных ИБС высокого и крайне высокого риска, ее значения для отбора на реваскуляризацию коронарного русла и прогноза постоперационного периода.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Отмечена ассоциация низкого уровня мышечной массы с мужским полом, гиперхолестеринемией, многососудистым поражением коронарного русла, длительным анамнезом сахарного диабета 2 типа и стенокардии.
- Данные рутинной компьютерной томографии органов грудной клетки могут быть использованы для верификации низкого мышечного статуса пациентов в качестве оппортунистического скрининга.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Multimorbidity in the elderly, including sarcopenia, is an unfavorable background for the underlying pathology of patients with coronary heart disease (CAD).
- Currently, there are no data on the prevalence of sarcopenia in patients with CAD at high and extremely high risk, its significance for selection for coronary revascularization and prognosis of the postoperative period.

#### What might this study add?

- There was an association of low muscle mass with male sex, hypercholesterolemia, multivessel coronary CAD, a long history of type 2 diabetes and angina.
- Data from routine chest computed tomography can be used to verify low muscle status in patients as an opportunistic screening.

## Введение

Несмотря на развитие и активное внедрение в практическое здравоохранение медицинских технологий лечения, первичной и вторичной профилактики болезней системы кровообращения, заболеваемость и смертность от данной патологии продолжает сохранять лидирующие позиции. На фоне агрессивной тактики ранней реваскуляризации и активной вторичной профилактики прослеживается тенденция к увеличению среднего возраста пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла. В сочетании с вектором роста пожилого населения положительный эффект усилий здравоохранения в реализации борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями обнажает серьезную проблему сочетанной возраст-ассоциированной патологии, влияющей на продолжительность лечения основного заболевания, а также увеличи-

вающей риск фатальных исходов у лиц пожилого и старческого возраста [1]. Важной особенностью этой категории пациентов является наличие патологии, связанной с прогрессирующим изменением опорно-двигательного аппарата, включающим в себя потерю мышечной ткани и снижение ее функционального резерва — саркопению.

Саркопения характеризуется постепенной потерей массы и силы скелетных мышц и, хотя обычно ассоциируется с ускоренным старением, в настоящее время может начинаться после 40 лет [2]. В 1989г И. Розенберг определил саркопению как потерю мышечной массы (от греч. *sarcs* — "плоть" и *penia* — "дефицит") после сравнения мышечной массы бедра пожилой и молодой женщин. Три десятилетия спустя саркопения как потеря мышечной массы и силы была официально признана мышечным заболеванием. Наличие саркопении у пациентов в возрасте до

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС

Характеристика	Общая выборка (n=387)
Мужчины, n (%)	283 (73,1)
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	65 (59; 69)
ИМТ кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	29,3 (26,6; 32,0)
Ожирение, n (%)	113 (29,1)
Курение, n (%)	142 (36,6)
АГ в анамнезе, n (%)	323 (83,5)
СД 2 типа, n (%)	98 (25,3)
Длительность СД 2 типа, лет, Me (Q25; Q75)	5 (1,0; 10,0)
Гиперхолестеринемия, n (%)	151 (39,0)
ПИКС, n (%)	221 (57,1)
ОНМК в анамнезе, n (%)	36 (9,3)
Стенокардия ФК I, n (%)	89 (22,9)
Стенокардия ФК II, n (%)	204 (52,7)
Стенокардия ФК III, n (%)	41 (10,6)
Длительность ИБС, лет, Me (Q25; Q75)	2 (1,0; 5,0)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс.

60 лет и старше не просто снижает качество жизни — саркопения является предиктором прогрессирования хронических заболеваний, развития послеоперационных инфекционных и неинфекционных осложнений, а также достоверно связана с увеличением смертности от всех причин [3].

Полиморбидность пожилого возраста, включая саркопению, является неблагоприятным фоном для основной патологии пациентов с клинически значимым поражением коронарных артерий. Активная позиция современной кардиологии в отношении ранней реваскуляризации коронарного русла требует взвешенного подхода с учетом всех факторов риска, в т.ч. определения выраженности саркопении. Дефицит мышечного статуса пациентов с многососудистым поражением может повлиять на выбор тактики хирургического лечения с учетом возможных осложнений [4]. Таким образом, интерес к проблеме саркопении у пациентов с хроническим коронарным синдромом высокого риска имеет значение как с позиции отбора на реваскуляризацию, так и в отношении прогноза в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Цель настоящего исследования — определение клинического портрета пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим нарушением мышечного статуса.

## Материал и методы

В одноцентровое исследование включены 387 пациентов в возрасте 50-82 лет со стабильной ИБС, госпи-

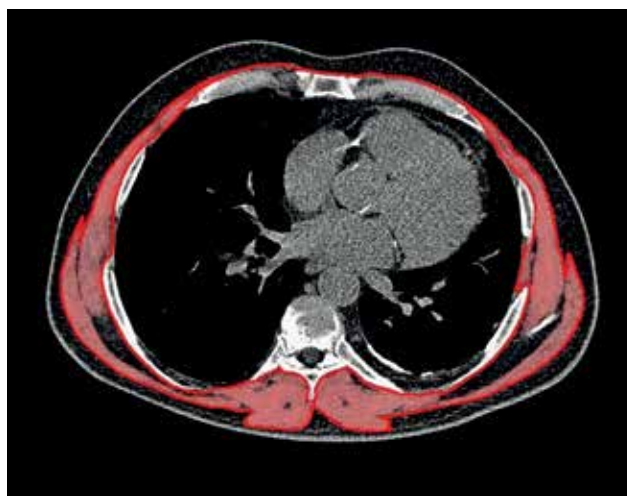


Рис. 1 Количественная оценка площади поперечнополосатой мускулатуры на уровне межпозвоночного диска Th8-9 с использованием компьютерной томографии. Цветом выделены структуры плотностью от -29 до +150 единиц по шкале Хаунсфилда, соответствующие мышечной ткани и подлежащие морфометрии.

тализированные в клинику Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) для выполнения открытой реваскуляризации миокарда. Исключение составили больные с тяжелой сопутствующей патологией, в т.ч. с онкологическими заболеваниями, принимающие длительное время кортикостероидные препараты, цитостатики, барбитураты или миорелаксанты. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции и одобрено этическим комитетом ФГБНУ "НИИ КПССЗ" (протокол № 12 от 27.12.2019). У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие (утверждено 27.12.2019).

В ходе первичного осмотра на этапе включения пациента в исследование осуществляли сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, антропометрию, клинический осмотр. Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Основную часть выборки составили лица мужского пола. Большинство пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), характеризовались наличием артериальной гипертензии (АГ), имели признаки стенокардии функционального класса (ФК) II-III. В исследуемой выборке отмечена довольно высокая частота встречаемости модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, таких как табакокурение (36,6%), ожирение (29,1%), сахарный диабет (СД) 2 типа (25,3%) и гиперхолестеринемия (39,0%). Полученные данные клинико-анамнестической характеристики соответствуют результатам крупных российских и международных эпидемиологических исследований [5] и в целом отражают реальную клиническую тяжесть больных ИБС, поступающих в стационары Кемеровской области.

Всем пациентам, включенным в исследование, перед хирургическим вмешательством проведена диагностика саркопении в соответствии с критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2, European Working Group on Sarcopenia in

Таблица 2

## Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия саркопении

Показатель	Саркопения (n=152)	Нормальный мышечный статус (n=235)	p
Мужчины, n (%)	131 (86,2)	152 (64,7)	0,01
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	66 (61; 69)	65 (59; 67)	0,08
ИМТ кг/м <sup>2</sup> , Me (Q25; Q75)	26,2 (23,1; 28,7)	29,7 (26,9; 32,3)	0,02
Ожирение, n (%)	18 (11,8)	95 (40,4)	0,003
Курение, n (%)	65 (42,8)	77 (32,8)	0,12
СД 2 типа, n (%)	32 (21,1)	66 (28,1)	0,06
Длительность СД 2 типа, лет, Me (Q25; Q75)	8 (3; 10)	2 (1; 4)	0,01
Гиперхолестеринемия, n (%)	78 (51,3)	73 (31,1)	0,02
ПИКС в анамнезе, n (%)	94 (61,8)	127 (54,1)	0,22
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (7,2)	25 (10,6)	0,08
АГ в анамнезе, n (%)	119 (78,3)	204 (86,8)	0,11
Длительность ИБС, лет, Me (Q25; Q75)	3,5 (1; 10)	1,5 (1; 5)	0,03
Стенокардия ФК III, n (%)	19 (12,5)	22 (9,3)	0,08
ХСН ФК III, n (%)	17 (11,2)	28 (11,9)	0,74

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Older People) и выполнена количественная оценка скелетных мышц на компьютерном томографе Somatom Sensation (Siemens, ФРГ) с использованием данных рутинного сканирования органов грудной клетки (пат. РФ № 2754291 от 31.08.2021). С помощью разработанного программного продукта (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021615382 от 07.04.2021) на аксиальных изображениях на уровне позвоночного сегмента Th8-9 выделяли наружный и внутренний контур поперечнополосатых мышц, включая m. latissimus dorsi, m. scalenus anterior dorsi, m. intercostales externi, m. erector spinae, m. trapezius (рисунок 1). Затем определяли суммарную площадь пикселей в выделенной области в пределах от -29 до +150 единиц Хаунсфилда рентгеновской плотности, соответствующей значениям аттенуации мышечной ткани. С использованием полученного значения площади скелетной мускулатуры рассчитывали мышечный индекс тела (МИТ) как отношение площади мышечной ткани к квадрату показателя роста. Пороговыми значениями, ниже которых процент мышечной массы от композиционного состава тела испытуемого лица меньше, чем средние значения представителей взрослой популяции того же пола, на два стандартных отклонения и более и соответствует саркопении, принимали 33,85 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для мужчин и 24,85 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> для женщин.

Оценку тяжести поражения коронарного русла проводили на основании данных селективной коронароангиографии с использованием ангиографической установки INNOVA 3100 (GE, США). Дополнительная оценка коронарных артерий по шкале SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) проводилась для объективизации тяжести поражения с учетом локализации и морфологических показателей стенозов артерий.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics v.22.0 (США). Для количественных признаков данные представлены

в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q25; Q75). Количественные и порядковые переменные сравнивали с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для определения связей количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), выполняли линейный регрессионный анализ. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

## Результаты

Для определения клинической характеристики пациентов со стабильной ИБС и дефицитом мышечной ткани был выполнен анализ данных количественной оценки компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Медиана расчетного показателя МИТ составила 34,1 (28,9; 37,6) для лиц мужского пола и 25,2 (21,6; 28,2) для женщин. Критерии низкой мышечной массы в основной выборке пациентов, со стабильной ИБС, выявлены у 152 (39,3%) обследованных лиц. Группу сравнения (n=235) составили пациенты со значениями МИТ выше пороговых. Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика групп в зависимости от наличия саркопении представлена в таблице 2.

Доля лиц мужского пола преобладала в обеих оцениваемых группах, но среди пациентов с саркопенией количество мужчин было статистически значимо больше (86,2%), чем в группе с неизменным мышечным статусом (64,7%). Независимо от

Таблица 3

Поражение коронарных артерий, по данным коронароангиографии,  
в зависимости от наличия саркопении

Показатель	Саркопения (n=152)	Нормальный мышечный статус (n=235)	p
Балл SYNTAX Score, Me (Q25; Q75)	18,5 (15; 28)	17,5 (14; 26,5)	0,35
0-22 балла (низкий риск по SYNTAX Score), n (%)	60 (39,5)	107 (45,5)	0,21
23-32 балла (средний риск по SYNTAX Score), n (%)	48 (31,6)	73 (31,1)	0,08
>32 баллов (высокий риск по SYNTAX Score), n (%)	44 (29,3)	55 (23,4)	0,13
Поражение трех коронарных артерий, n (%)	39 (25,6)	42 (17,8)	0,018

наличия саркопении пациенты не различались по возрасту, приверженности к курению, АГ в анамнезе, перенесенных инсультах и ИМ. Также не было выявлено достоверных различий в группах по частоте встречаемости СД 2 типа и тяжелых проявлений стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вместе с тем, анамнестические данные указывали на более продолжительную (в 4 раза) длительность СД 2 типа в группе саркопении по сравнению с группой пациентов без снижения мышечной массы — 8 (3; 10) vs 2 (1; 4) года, соответственно ( $p=0,01$ ). Продолжительность наблюдения в анамнезе ИБС также преобладала в 2,3 раза у больных с нарушением мышечного статуса (3,5 (1; 10) года) в сравнении с пациентами без саркопении (1,5 (1; 5) года) ( $p=0,03$ ). Кроме того, среди больных со стабильной ИБС и сопутствующей саркопенией достоверно чаще отмечались нарушения липидного профиля ( $p=0,02$ ).

Пациенты со стабильной ИБС, включенные в исследование, характеризовались избыточным весом, при этом в группе с нормальным мышечным статусом значения показателя индекса массы тела (ИМТ) были статистически выше, чем в группе саркопении ( $p=0,02$ ). Соответственно, среди больных с пониженной мышечной массой частота встречаемости ожирения была в 3,4 раза ниже, чем в группе сравнения.

Выраженность поражения коронарного русла у пациентов с нормальным и низким мышечным статусом была подвергнута сравнительному анализу с использованием данных селективной коронарографии (таблица 3). Не было выявлено статистически значимых различий изучаемых групп как по количеству баллов шкалы SYNTAX ( $p=0,35$ ), так и по распространенности степеней риска, определенного по SYNTAX Score. Вместе с тем, гемодинамически значимое поражение коронарного русла с вовлечением 3-х коронарных артерий верифицировано у 25,6% пациентов с саркопенией, тогда как в группе с нормальной мышечной массой трехсосудистое поражение выявлено у 17,8% больных ( $p=0,018$ ).

Снижение мышечной массы организма является возраст-ассоциированным состоянием. В связи

с этим нами был выполнен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных разновозрастных категорий пациентов с саркопенией. Все пациенты, имеющие по данным компьютерной томографии (КТ) значения показателя МИТ ниже порогового уровня, с помощью медианы возраста (65 лет) были разделены на две группы. В первую группу вошли 58 больных, чей возраст не превышал 65 лет, вторую группу составили 94 пациента в возрасте  $\geq 65$  лет (таблица 4). В результате было отмечено закономерное статистически значимое преобладание в более старшей группе больных с СД 2 типа, с тяжелыми ФК стенокардии, ХСН и трехсосудистым поражением коронарного русла. Также пациенты  $\geq 65$  лет характеризовались длительным анамнезом ИБС. В отношении более молодых пациентов с саркопенией отмечена высокая частота встречаемости гиперхолестеринемии — 84,4 vs 30,9% в группе  $\geq 65$  лет ( $p=0,001$ ). Кроме того, с увеличением возраста пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение частоты распространенности ожирения (17,2% — в первой группе, 8,5% — во второй группе,  $p=0,04$ ).

При проведении корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь нормализованного показателя мышечного статуса с возрастом пациентов ( $r=-0,674$ ;  $p=0,002$ ) и его положительная связь с ИМТ ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ). Кроме этого, выявлена отрицательная корреляционная связь МИТ с длительностью анамнеза ИБС ( $r=-0,582$ ;  $p=0,001$ ) и СД 2 типа ( $r=-0,748$ ;  $p<0,001$ ).

Таким образом, результаты проведенного анализа позволяют сформировать портрет пациента со стабильной ИБС на фоне саркопении на основании ассоциаций низкого уровня количественных показателей мышечной массы с полом, возрастом, длительностью основного заболевания, метаболическими нарушениями.

## Обсуждение

Общепризнанная динамика смещения структуры возраста популяции в сторону более старшего населения обуславливает тенденцию к увеличению возраста и пациентов с заболеваниями системы кровообращения. На фоне вектора старения неуклон-

Таблица 4

Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС и низкой мышечной массой в зависимости от возраста

Показатель	<65 лет (n=58)	≥65 лет (n=94)	p
Мужчины	49 (84,5)	82 (87,2)	0,22
Ожирение, n (%)	10 (17,2)	8 (8,5)	0,04
Курение, n (%)	28 (48,3)	37 (39,4)	0,06
СД 2 типа, n (%)	7 (12,1)	25 (26,6)	0,02
Длительность СД 2 типа, лет, Ме (Q25; Q75)	5 (3; 9)	8 (2; 10)	0,11
Гиперхолестеринемия, n (%)	49 (84,4)	29 (30,9)	0,001
ПИКС в анамнезе, n (%)	33 (56,9)	61 (64,8)	0,18
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (3,5)	9 (9,6)	0,23
АГ в анамнезе, n (%)	42 (72,4)	77 (81,9)	0,39
Стенокардия ФК III, n (%)	4 (6,8)	15 (15,9)	0,02
Длительность ИБС, лет, Ме (Q25; Q75)	2,5 (1; 5)	3,5 (1; 10)	0,03
ХСН ФК III, n (%)	3 (5,1)	14 (14,9)	0,01
Балл SYNTAX Score, Ме (Q25; Q75)	17,5 (11; 29)	19,2 (15,5; 28)	0,08
Высокий риск по SYNTAX Score (>32 баллов), n (%)	17 (29,3)	27 (28,7)	0,60
Поражение трех коронарных артерий, n (%)	9 (15,5)	30 (31,9)	0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

но увеличивается распространенность саркопении и синдрома старческой астении. Распространенность саркопении в общей популяции в настоящее время колеблется от 5 до 50% в зависимости от возрастной категории [6]. По данным отечественных исследователей патологическое снижение мышечной массы отмечается у 37% пациентов в возрасте >65 лет [7]. В настоящем исследовании частота саркопении составила 39,3% со значительным преобладанием лиц мужского пола. Вариабельность частоты этой патологии может быть обусловлена целым рядом факторов, в т.ч. за счет различных критериев для определения саркопении.

Для оценки старческой астении и саркопении в настоящее время существуют проверенные шкалы, которые рутинно используются в клинических условиях. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) уже опубликовала многочисленные клинические тесты, чтобы сделать картину более осязаемой и понятной [2]. Тем не менее существует необходимость в количественной верификации потери мышечной массы. И хотя в настоящее время доступен весьма широкий спектр визуализирующих, функциональных и биологических маркеров саркопении, объективное измерение показателей саркопении затрудняется ограничениями, присущими всем диагностическим инструментам, и отсутствием единых методологических подходов [8]. Наибольшее распространение в количественной оценке мышечной ткани получил подход с определением площади всех поперечнополосатых мышц по данным КТ брюшной полости [9]. Однако дан-

ная методика сопровождается избыточной лучевой нагрузкой, в связи с чем требуются серьезные основания ее широкого применения. Ранее мы предложили использовать для количественной оценки мышечной ткани данные рутинной КТ грудной клетки, получившей в период пандемии новой коронавирусной инфекции достаточно активное использование в клинической практике. Морфометрия дыхательной мускулатуры и паравerteбральных мышц грудной клетки в настоящее время имеет преимущество перед прицельным сканированием абдоминального уровня в качестве оппортунистического скрининга.

Результат значительной распространенности саркопении в настоящей работе не соответствует результатам зарубежных исследователей. Так, по данным Nielsen BR, et al., саркопении отмечается у 14,3-20,3% лиц в возрасте 60-75 лет [10]. Однако следует отметить, что приведенные результаты указывают на распространенность дефицита мышечной массы в общей популяции, тогда как выборка настоящего исследования представлена пожилыми пациентами высокого и крайне высокого кардиоваскулярного риска. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и саркопении является предметом изучения с позиции общности факторов риска и перекрестных патофизиологических путей развития атеросклероза и саркопении. При этом в научной литературе нами не было найдено данных об особенностях клинической характеристики сложной категории пациентов, состояние коронарного русла которых требует открытой реваскуляризации, с позиции низких показателей мышечной массы.

По нашим данным, среди пациентов с низкой мышечной массой преобладают лица мужского пола независимо от возраста, причем после 65 лет доля мужчин в этой группе увеличивается с 84,5 до 87,2%. В том же исследовании Nielsen BR [10] отмечена более высокая распространенность саркопении после 65 лет в женской популяции (25,5%), чем в мужской (16,4%). Подобный гендерный диссонанс обусловлен исходным преобладанием мужчин в общей выборке больных, имеющих показания для коронарного шунтирования, что, в целом, характеризует категорию пациентов с тяжелым атеросклерозом. С возрастом мышечная масса снижается как у мужчин, так и у женщин. Но несмотря на то, что у пожилых мужчин абсолютная мышечная сила выше, чем у женщин того же возраста, потеря мышечной массы с возрастом у мужчин происходит быстрее и более выражено. В исследовании Health ABC пожилые мужчины в течение 3-летнего периода наблюдения потеряли в два раза больше объема мышц бедра, чем женщины [11].

Клиническое значение избыточной массы тела как одного из основных факторов риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов обусловлено негативным влиянием жировой ткани на сердечно-сосудистую систему, которое реализуется преимущественно за счет эндо- и паракринных эффектов висцерального жира, определяя более значимым фактором риска именно характер распределения жировой ткани в организме, а не феномен ожирения в целом [12]. В связи с этим статистически значимое преобладание лиц с ожирением, по данным оценки ИМТ, среди пациентов со стабильной ИБС и нормальной мышечной массой не может свидетельствовать о протективных свойствах жировой ткани. Fahimfar N, et al. отмечают, что ИМТ коррелирует с выявлением критериев саркопении только у лиц с высокой жировой массой [13]. Таким образом, защитная роль высокого уровня ИМТ в сочетании с негативным патофизиологическим аспектом висцерального ожирения подчеркивает важность раздельной оценки сухой мышечной массы и висцерального жирового депо объективными методами диагностики. Увеличение эктопических жировых отложений и висцерального жира приводит к изменению экспрессии адипонектина, что сопровождается повышением резистентности к инсулину.

Мышечная ткань является наиболее крупным инсулин-стимулируемым утилизатором глюкозы; следовательно, мышечная масса является важным детерминантом поддержания уровня глюкозы и энергетического гомеостаза. У пациентов с инсулинорезистентностью отмечается повышенный уровень активных форм кислорода в митохондриях мышц, что приводит к развитию регионального окислительного стресса и вызывает посттрансляционные модификации мышечного белка с нарушенной сократитель-

ной функцией. Однако в настоящем исследовании ассоциация низкой мышечной массы с наличием СД не была выявлена. В отношении саркопении имело значение не наличие СД, а продолжительность его анамнеза. Это подтверждается данными зарубежных авторов, исследовавших связь между саркопенией и функцией  $\beta$ -клеток у 150 пациентов с СД в возрасте до 50 лет. Авторы пришли к выводу, что протективные свойства нормальной функции  $\beta$ -клеток в отношении мышечной ткани утрачиваются на фоне длительного течения заболевания, связанного с инсулинорезистентностью [14].

В дополнение к портрету пациента со стабильной ИБС и сопутствующей саркопенией следует добавить дислипидемию. Выявленная ассоциация саркопении с повышенным уровнем общего холестерина отражает провоспалительный статус пациентов высокого кардиологического риска. Старение связано с иммунной дисрегуляцией, характеризующейся высокими уровнями циркулирующих провоспалительных маркеров даже при отсутствии факторов риска и клинических проявлений. Согласно теории плейотропного старения, в процессе эволюции воспалительная реакция исходно является защитным механизмом организма в раннем, молодом и зрелом возрасте, но в пожилом возрасте преобладающим становится негативный вектор эффектов воспаления на фоне возрастной мультиморбидности [15]. Однако является ли воспаление непосредственной причиной сопутствующей патологии или же оно представляет собой маркер биологического старения? На наш взгляд, высокий уровень сывороточных и тканевых провоспалительных факторов, выявляемый у пациентов с атеросклерозом и саркопенией, одновременно является триггером развития ассоциированных патологических состояний и реактивным маркером основной патологии.

Прогрессирующая потеря мышечной массы со снижением сократительного резерва миоцитов у больных с саркопенией также напрямую связана с хроническим воспалением. Окислительный стресс в мышцах модулирует экспрессию транскрипционного ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , который усиливает протеолиз и увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  нарушает синтез белка в скелетной мышце, изменяя инициацию трансляции и способствуя развитию саркопении. Воспаление также связано с уменьшением инсулиноподобного фактора роста, воздействующего на регенерацию мышц и поддержание мышечной массы [16]. Кроме того, воспаление отрицательно влияет на функцию эндотелия, что, с одной стороны, опосредованно нарушает перфузию мышц и в итоге приводит к саркопении, с другой — приводит к нарушению дифференциации эндотелиальных клеток-предшественников, в результате чего повреждается сосудистая стенка и прогрессирует атеросклероз.

Таким образом, парадигма персонифицированного подхода к лечению полиморбидного пожилого пациента с клинически значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла должна учитывать возраст-ассоциированное хроническое воспаление в сочетании с фенотипическими особенностями организма, в т.ч. мышечного статуса.

## Заключение

Результаты настоящего исследования позволили сформировать клинико-анамнестический образ пациента со стабильной ИБС и сопутствующей саркопенией. Отмечена ассоциация низкого уровня мышечной массы с мужским полом, гиперхолесте-

ринемией, длительным анамнезом СД 2 типа и стенокардии, а также многососудистым поражением коронарного русла. Наличие ожирения с оценкой ИМТ не является типичным для пациентов с саркопенией, однако данный аспект требует дальнейшего изучения с учетом негативного влияния висцерального ожирения на мышечную ткань с потенцированием саркопенического ожирения.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

## Литература/References

- Vegner EA, Krivoshepova KE, Barbarash OL. Challenges in diagnosing frailty syndrome in the elderly population of different countries. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(4):95-104. (In Russ.) Вегнер Е.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сложности диагностики синдрома старческой астении среди пожилого населения различных стран. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(4):95-104. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-4-95-104.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
- Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenzhnykh AV. Assessment of skeletal muscle in patients with stable coronary artery disease: clinical significance and associations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):24-31. (In Russ.) Сумин А.Н., Олейник П.А., Безденежных А.В. Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):24-31. doi:10.15829/1728-8800-2019-895.
- Terentyeva NA, Galimova NA, Bazdyrev ED, et al. The structure of complications in patients with different musculoskeletal disorders after coronary artery bypass surgery. *Siberian Medical Review*. 2022;4:54-60. (In Russ.) Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Баздырев Е.Д. и др. Структура осложнений у пациентов с различными вариантами нарушения костно-мышечного статуса, подвергшихся коронарному шунтированию. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;4:54-60. doi:10.20333/25000136-2022-4-54-60.
- 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.
- Toroptsova NV, Feklistov AY. Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia. *Medical Council*. 2019;4:78-86. (In Russ.) Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению. *Медицинский совет*. 2019;4:78-86. doi:10.21518/2079-701X-2019-4-78-86.
- Bocharova KA, Gerasimenko AV, Zhaboeva SL. Sarkopenia association with the leading somatic pathology in elderly age. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;6:1150. (In Russ.) Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. Ассоциация саркопении с ведущей соматической патологией в пожилом возрасте. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1150.
- Masenko VL, Kokov AN, Grigoreva II. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019;6(4):127-37. (In Russ.) Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И. Лучевые методы диагностики саркопении. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(4):127-37. doi:10.17709/2409-2231-2019-6-4-13.
- Prado C, Lieffers J, McCargar L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-35. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0.
- Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, et al. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(4):419-34. doi:10.1007/s41999-018-0079-6.
- Goodpaster B, Park S, Harris T, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059-64. doi:10.1093/gerona/61.10.1059.
- Masenko VL, Kokov AN, Semenov SE, et al. Pathophysiological aspects of comorbidity of risk factors of atherosclerosis and sarcopenia. *Clinical Physiology of Circulation*. 2020;17(4):245-56. (In Russ.) Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е. и др. Патофизиологические аспекты коморбидности факторов риска атеросклероза и саркопении. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020;17(4):245-56. doi:10.24022/1814-6910-2020-17-4-245-256.
- Fahimfar N, Zahedi F, Gharibzadeh S, et al. Prevalence of Osteosarcopenia and Its Association with Cardiovascular Risk Factors in Iranian Older People: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(4):364-70. doi:10.1007/s00223-019-00646-6.
- Liu J, Yu D, Xu M, et al.  $\beta$ -Cell function is associated with osteosarcopenia in middle-aged and older nonobese patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Open Med (Wars)*. 2021;16(1):1583-90. doi:10.1515/med-2021-0376.
- Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22. doi:10.1038/s41569-018-0064-2.
- Narayan V, Thompson E, Demissei B, et al. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2726-37. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.067.

## Медикаментозное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19

Кутишенко Н. П.<sup>1</sup>, Лукьянов М. М.<sup>1</sup>, Марцевич С. Ю.<sup>1</sup>, Пулин А. А.<sup>2</sup>, Андреев Е. Ю.<sup>1</sup>, Воронина В. П.<sup>1</sup>, Диндикова В. А.<sup>1</sup>, Дмитриева Н. А.<sup>1</sup>, Кудрявцева М. М.<sup>1</sup>, Лерман О. В.<sup>1</sup>, Макоева А. Н.<sup>1</sup>, Окшина Е. Ю.<sup>1</sup>, Смирнов А. А.<sup>1</sup>, Белова Е. Н.<sup>1</sup>, Кляшторный В. Г.<sup>1</sup>, Кудряшов Е. В.<sup>1</sup>, Карпов О. Э.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить медикаментозное лечение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в течение первого года наблюдения после госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoRoNaVirus Disease 2019) в рамках проспективного регистра.

**Материал и методы.** Материал для исследования был получен из базы данных госпитального регистра ТАРГЕТ-ВИП. В регистр были включены 1130 человек. Из 863 пациентов, выписанных из стационара с диагнозом COVID-19, отобраны 473 (54,8%) пациента с ССЗ, а из 76 пациентов, у которых диагноз COVID-19 не был подтвержден, был отобран 31 (40,8%) пациент с ССЗ.

**Результаты.** На этапе выписки из стационара качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ было недостаточным, в среднем частота должных назначений составила 59,5%. В течение первого года имел место значимый тренд снижения частоты назначения антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии ( $p=0,018$ ), антикоагулянтов при фибрилляции предсердий ( $p<0,001$ ) и повышения частоты назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина при хронической сердечной недостаточности ( $p=0,037$ ). Средняя частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии через 30-60 сут. и 6 мес. наблюдения была значительно меньше, чем при выписке из стационара. В обеих группах пациентов при сопоставлении средней частоты соблюдения должных назначений на всех сроках наблюдения, а также при сопоставлении этих показателей между группами не было выявлено значимых различий, за исключением этапа 30-60 сут. после выписки из стационара ( $p=0,009$ ).

**Заключение.** В регистре ТАРГЕТ-ВИП после выписки из стационара частота должных назначений по поводу ССЗ была недостаточ-

ной. В течение первого года наблюдения у больных ССЗ выявлено значимое снижение частоты должного назначения антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии и антикоагулянтов при фибрилляции предсердий. При сопоставлении групп пациентов с подтвержденным и не подтвержденным диагнозом COVID-19 выявлена более высокая средняя частота соблюдения должных назначений у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, однако статистически значимые различия выявлены только на этапе 30-60 сут. после выписки.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, регистр, проспективное наблюдение, медикаментозное лечение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 03/11-2022

Рецензия получена 08/11-2022

Принята к публикации 10/11-2022



**Для цитирования:** Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Макоева А. Н., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Медикаментозное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3467. doi:10.15829/1728-8800-2022-3467. EDN XHGACQ

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: nkutishenko@gmail.com

[Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Пулин А. А. — к.м.н., заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Кудрявцева М. М. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Макоева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Смирнов А. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Белова Е. Н. — программист, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0002-8169-8919, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Medical treatment of patients with cardiovascular diseases during the first year after hospitalization for COVID-19

Kutishenko N. P.<sup>1</sup>, Lukyanov M. M.<sup>1</sup>, Martsevich S. Yu.<sup>1</sup>, Pulin A. A.<sup>2</sup>, Andreenko E. Yu.<sup>1</sup>, Voronina V. P.<sup>1</sup>, Dindikova V. A.<sup>1</sup>, Dmitrieva N. A.<sup>1</sup>, Kudryavtseva M. M.<sup>1</sup>, Lerman O. V.<sup>1</sup>, Makoveeva A. N.<sup>1</sup>, Okshina E. Yu.<sup>1</sup>, Smirnov A. A.<sup>1</sup>, Belova E. N.<sup>1</sup>, Klyashtorny V. G.<sup>1</sup>, Kudryashov E. V.<sup>1</sup>, Karpov O. E.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the medical treatment of patients with cardiovascular disease (CVD) during the first year of follow-up after hospitalization for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a prospective registry.

**Material and methods.** The material for the study was obtained from the database of the TARGET-VIP in-hospital registry. The registry included 1130 people. Of 863 patients discharged from the hospital with a diagnosis of COVID-19, 473 (548%) patients with CVD were selected, and 31 (40,8%) patients were selected from 76 patients in whom the diagnosis of COVID-19 was not confirmed with CVD.

**Results.** At the stage of discharge from the hospital, the quality of therapy for CVD was insufficient on average, the frequency of proper prescriptions was 59,5%. During the first year, there was a significant trend towards a decrease in the prevalence of antihypertensive therapy for hypertension ( $p=0,018$ ), anticoagulants for atrial fibrillation ( $p<0,001$ ) and an increase in prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers for heart failure ( $p=0,037$ ). The average prevalence of prescribing proper cardiovascular pharmacotherapy after 30-60 days and 6 months of follow-up was significantly less than at discharge from the hospital. In both groups of patients, when comparing the average frequency of compliance with proper prescriptions at all follow-up periods, as well as when comparing these indicators between groups, no significant differences were found, with the exception of the stage of 30-60 days after discharge from the hospital ( $p=0,009$ ).

**Conclusion.** In the TARGET-VIP registry after discharge from the hospital, the prevalence of proper appointments for CVD was insufficient. During the first year of observation, patients with CVD showed a significant decrease in the frequency of proper prescription of antihypertensive therapy for hypertension and anticoagulants for atrial fibrillation. When comparing groups of patients with confirmed and non-confirmed COVID-19, a higher average rate of adherence to proper prescriptions was found in patients with confirmed COVID-19. However, significant differences were found only 30-60 days after discharge.

**Keywords:** cardiovascular disease, COVID-19, registry, prospective follow-up, drug treatment.

**Relationships and Activities:** none.

Kutishenko N. P.\* ORCID: 0000-0001-6395-2584, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
nkutishenko@gmail.com

**Received:** 03/11-2022

**Revision Received:** 08/11-2022

**Accepted:** 10/11-2022

**For citation:** Kutishenko N. P., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Kudryavtseva M. M., Lerman O. V., Makoveeva A. N., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M. Medical treatment of patients with cardiovascular diseases during the first year after hospitalization for COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3467. doi:10.15829/1728-8800-2022-3467. EDN XHGACQ

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ИАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TARGET-VIP — проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией, COVID-19 — COVID-19 Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2) — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2),  $\beta$ -АБ — бета-адреноблокаторы.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) в течение трех последних лет является одной из самых актуальных проблем медицинской науки и клинической практики, при этом к группе наиболее высокого риска неблагоприятных исходов относятся пациенты с сочетанием этого инфекционного заболевания и сердечно-сосудистой патологии [1-5]. При тяжелом течении COVID-19 показана госпитализация, причем пациенты с коронавирусной инфекцией при сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), по сравнению с таковыми

ми без ССЗ, характеризуются большей частотой фатальных и нефатальных осложнений как на госпитальном этапе лечения, так и после выписки из стационара<sup>1</sup> [6-9]. Однако кардиоваскулярная фармакотерапия у данной категории пациентов при длительном наблюдении на последующем амбулаторном этапе изучена лишь в отдельных работах [10]. В первые месяцы пандемии COVID-19 диагностика

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 16 от 18.08.2022)". М., 2022. 249 с. [https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1467/attach/minsdav\\_180822-cov.pdf](https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1467/attach/minsdav_180822-cov.pdf).

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

- Пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) при ее сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) характеризуются большей частотой фатальных и нефатальных осложнений на госпитальном этапе лечения и после выписки из стационара в сравнении с пациентами без ССЗ.

**Что добавляют результаты исследования?**

- У больных ССЗ в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19 выявлено значимое снижение частоты должного назначения антигипертензивных препаратов при артериальной гипертензии и антикоагулянтов при фибрилляции предсердий. У пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 выявлена более высокая средняя частота соблюдения должной кардиоваскулярной фармакотерапии в сравнении с пациентами без COVID-19, однако существенные различия выявлены только на этапе 30–60 сут. после выписки.

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

- Patients with coronavirus infection COVID-19 (COVID-19), when it is combined with cardiovascular diseases (CVDs), are characterized by a higher incidence of fatal and non-fatal complications during hospitalization and after discharge from the hospital compared to patients without CVDs.

**What might this study add?**

- In patients with CVD during the first year after hospitalization for COVID-19, a significant decrease in the frequency of proper prescription of antihypertensive drugs for hypertension and anticoagulants for atrial fibrillation was revealed. In patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, a higher average rate of adherence to proper cardiovascular pharmacotherapy was found compared to patients without COVID-19. However, significant differences were detected only 30–60 days after discharge.

данного заболевания на амбулаторном этапе была не столь четко налажена (но разработана в последующем), в связи с чем некоторые пациенты экстренно госпитализировались при наличии лишь подозрения на коронавирусную инфекцию еще до подтверждения данного диагноза, но в связи с тяжелым состоянием, обусловленным сочетанием как неуточненной респираторной вирусной инфекции и/или пневмонии, так и выраженных клинических проявлений хронической патологии терапевтического профиля, включая ССЗ. Возможно, что по этой причине COVID-19 не всегда подтверждался в стационаре. Сопоставление качества кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с ССЗ и подтвержденным и не подтвержденным диагнозом COVID-19 в ходе длительного наблюдения на постгоспитальном этапе практически не изучено.

В связи с вышеизложенным представляется актуальной цель исследования — оценить медикаментозное лечение больных ССЗ в течение 12 мес. наблюдения после госпитализации по поводу COVID-19 в рамках проспективного регистра.

**Материал и методы**

Материалы для данной работы были получены из базы данных регистра ТАРГЕТ-ВИП (проспективного госпитального Регистра пациентов с предполагаемыми либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией). Включение пациентов в регистр проводилось в специализированном Центре для оказания медицинской помощи пациен-

там с подозрением на COVID-19 на базе ФГБУ "НМХЦ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России (НМЦХ) в период с 06.04.2020г по 02.07.2020г. В регистр были включены все пациенты (n=1130), госпитализированные с предполагаемым либо подтвержденным диагнозом COVID-19 и/или внебольничной пневмонией. Более подробно дизайн исследования, основные правила организации и сбора информации в этом регистре были изложены ранее [11]. Согласно протоколу исследования, через 30–60 сут., 6 и 12 мес. после выписки пациента из стационара с самим пациентом или с его родственниками осуществлялись телефонные контакты с целью уточнения жизненного статуса пациента и получения информации об осложнениях уже имеющихся заболеваний, новых заболеваниях и проводимом лечении. Особое внимание уделялось сбору данных о фармакотерапии по поводу как имевшихся, так и новых случаев ССЗ. Для проспективного наблюдения были отобраны пациенты, проживающие в Москве и Московской области. Этот этап исследования был выполнен сотрудниками ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России (НМИЦ ТПМ).

Из 863 пациентов, выписанных из стационара с установленным диагнозом COVID-19 (коды по МКБ U07.1 и U07.2), были отобраны пациенты с ССЗ, всего 473 (54,8%) человек. Из 76 пациентов, у которых предполагавшийся диагноз COVID-19 в стационаре не был подтвержден, был отобран 31 (40,8%) пациент с ССЗ, при этом различие по частоте ССЗ в группах было статистически значимым — 54,8 vs 40,8% (p=0,02). Учитывались следующие ССЗ или их осложнения: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП), перенесенные инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ). Кардиоваскулярная

Таблица 1

Частота назначения кардиоваскулярной фармакотерапии в течение первого года после госпитализации по данным всех случаев контакта с пациентами

Лекарственная терапия и показания к назначению	При выписке из стационара (n=473)	30-60 сут. (n=440)	6 мес. (n=424)	12 мес. (n=406)	p для тренда
АГТ при АГ	76,8% (337 из 439)	65,0% (265 из 408)*	67,9% (268 из 395)*	68,2% (253 из 371)*	0,018
иАПФ/БРА при ХСН	36,9% (31 из 84)	29,2% (21 из 72)	47,9% (34 из 71)	49,2%* (32 из 65)	0,037
иАПФ/БРА при перенесенном ИМ	60,9% (28 из 46)	63,4% (26 из 41)	61,1% (22 из 36)	56,3% (18 из 32)	0,685
иАПФ при перенесенном МИ	15,8% (6 из 38)	21,2% (7 из 33)	21,9% (7 из 32)	30,3% (10 из 33)	0,159
β-АБ при ХСН	58,3% (49 из 84)	36,1% (26 из 72)*	39,4% (28 из 71)*	46,2% (30 из 65)	0,135
β-АБ при перенесенном ИМ	65,2% (30 из 46)	43,9% (18 из 41)	55,6% (20 из 36)	53,1% (17 из 32)	0,416
Статины при ИБС	34,5% (59 из 171)	31,3% (47 из 150)	35,7% (51 из 143)	43,0% (55 из 128)	0,119
Статины при перенесенном МИ	39,5% (15 из 38)	24,2% (8 из 33)	40,6% (13 из 32)	27,3% (9 из 33)	0,538
Антикоагулянты при ФП	92,4% (73 из 79)	59,5% (44 из 74)*	58,0% (40 из 69)*	53,9% (35 из 65)*	<0,001
Антиагреганты при ИБС без ФП	43,2% (48 из 111)	42,6% (40 из 94)	43,3% (39 из 90)	48,8% (39 из 80)	0,488
Средняя частота назначений по обязательным показаниям (%) <sup>*</sup>	59,5% (676 из 1136)	49,2%* (502 из 1020)	53,6%* (529 из 987)	55,1% (510 из 926)	0,089

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с данными при выписке из стационара; <sup>\*</sup> — суммарное число назначений из суммарного числа показаний. АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Таблица 2

Частота назначения кардиоваскулярной фармакотерапии в течение первого года после госпитализации с учетом только выживших пациентов и наличием данных на все сроки наблюдения

Лекарственная терапия и показания к назначению	При выписке из стационара (n=399)	30-60 сут. (n=400)	6 мес. (n=409)	12 мес. (n=415)	p для тренда
АГТ при АГ	75,7% (280 из 370)	65,4%* (242 из 370)	68,7%* (255 из 371)	68,2%* (253 из 371)	0,074
иАПФ/БРА при ХСН	39,0% (23 из 59)	28,8% (17 из 59)	47,6% (30 из 63)	48,4% (31 из 64)	0,091
иАПФ/БРА при перенесенном ИМ	67,7% (21 из 31)	65,6% (21 из 32)	62,5% (20 из 32)	56,3% (18 из 32)	0,329
иАПФ при перенесенном МИ	12,9% (4 из 31)	22,6% (7 из 31)	22,6% (7 из 31)	28,1% (9 из 32)	0,166
β-АБ при ХСН	57,6% (34 из 59)	39,0%* (23 из 59)	41,3% (26 из 63)	45,3% (29 из 64)	0,237
β-АБ при перенесенном ИМ	64,5% (20 из 31)	53,1% (17 из 32)	59,4% (19 из 32)	53,1% (17 из 32)	0,484
Статины при ИБС	33,9% (42 из 124)	32,3% (40 из 124)	36,2% (46 из 127)	43,0% (55 из 128)	0,102
Статины при перенесенном МИ	29,0% (9 из 31)	25,8% (8 из 31)	38,7% (12 из 31)	25,0% (8 из 32)	0,992
Антикоагулянты при ФП	90,2% (55 из 61)	55,7%* (34 из 61)	57,1%* (36 из 63)	53,9%* (35 из 65)	<0,001
Антиагреганты при ИБС без ФП	40,0% (32 из 80)	45,0% (36 из 80)	46,3% (37 из 80)	48,8% (39 из 80)	0,270
Средняя частота назначений по обязательным показаниям (%) <sup>*</sup>	59,3% (520 из 877)	50,5%* (445 из 881)	54,7%* (495 из 905)	54,9% (506 из 922)	0,099

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , по сравнению с данными при выписке из стационара; <sup>\*</sup> — суммарное число назначений из суммарного числа показаний. АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, иАПФ/БРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

фармакотерапия у всех пациентов оценивалась в динамике, начиная с этапа выписки из стационара, а затем в соответствии с обозначенными временными этапами протокола. Оценка качества медикаментозной терапии больных ССЗ проводилась с учетом появления новых случаев ССЗ в течение первого года наблюдения. Были применены два подхода для оценки в динамике качества кардиоваскулярной фармакотерапии: первый — с учетом всех полученных данных (включая умерших пациентов за период постгоспитального наблюдения и лиц с отсут-

ствием информации на отдельных этапах планового телефонного контакта с пациентом); второй — с учетом данных только о выживших пациентах и наличии полной информации о пациенте на всех этапах наблюдения.

Оценка среднего показателя осуществленных должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ проводилась с использованием двух различных методов: 1) расчет доли или отношения суммарного числа осуществленных назначений ко всем должным/необходимым назначениям согласно зарегистрированным показаниям

Таблица 3

ССЗ и их осложнения у пациентов с подтвержденным  
либо не подтвержденным диагнозом COVID-19 с учетом всех пациентов при выписке

ССЗ и их осложнения, n (%)	ССЗ и COVID-19 (n=473)	ССЗ без COVID-19 (n=31)	p (с поправкой на возраст и пол)
АГ	439 (92,8)	28 (90,3)	0,654
ИБС	171 (36,2)	14 (45,2)	0,609
ХСН	84 (17,8)	11 (35,5)	0,034
ФП	79 (16,7)	8 (25,8)	0,290
ИМ в анамнезе	47 (9,9)	3 (9,7)	0,803
МИ в анамнезе	38 (8,0)	1 (3,2)	0,347
Среднее число ССЗ, M±SD	1,8±1,1	2,1±1,2	0,429

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция.

и клиническим рекомендациям по ведению пациентов с конкретным ССЗ; 2) определение для каждого пациента индивидуального отношения числа реально выполненных и всех необходимых прогностически значимых медикаментозных назначений по поводу ССЗ с последующим расчетом среднего значения этого показателя для анализируемой группы пациентов.

Проведение исследования было одобрено независимыми этическими комитетами НМИЦ ТПМ и НМХЦ. Все пациенты при включении в регистр в письменной форме давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование TARGET-ВИП (TARGET-VIP) зарегистрировано в международной базе клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/> (NCT04522076).

Для выполнения статистического анализа использован программный пакет Stata 15.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные данные представлены в виде M±SD. Статистическая значимость различий количественных данных оценивалась с помощью теста Стьюдента. Различия частоты наличия признаков в группах сравнения определяли непараметрическим методом с использованием критерия  $\chi^2$ . Для параметров, представляющих бинарные переменные (наличие заболеваний, факт назначения лекарств), осуществлялась оценка значения p для тренда в пропорциях. Для численных данных (среднее число ССЗ, средняя частота соблюдения обязательных показаний) и для оценки значения p для тренда проводилось построение простой однофакторной регрессии (частота соблюдения показаний) либо регрессии Пуассона (число ССЗ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На этапе выписки из стационара качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ было недостаточным, в среднем, частота осуществления должных назначений составила 59,5% (таблица 1). В течение первого года наблюдения имел место значимый тренд снижения частоты назначения антигипертензивной терапии (АГТ) при АГ, антикоагулянтов при ФП и повышения частоты назна-

чения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА) при ХСН. Не было выявлено значимого тренда изменения в динамике качества кардиоваскулярной фармакотерапии по остальным группам препаратов, указанным в таблице 1. При сопоставлении частоты должных медикаментозных назначений при выписке из стационара и в течение последующего амбулаторного наблюдения частота назначения АГТ при АГ, антикоагулянтов при ФП была значимо ниже на все анализируемые сроки после завершения госпитального этапа. Кроме того, значимо ниже была частота назначения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) при ХСН через 30-60 сут. и 6 мес. после выписки из стационара. Сходные данные о динамике кардиоваскулярной фармакотерапии были получены при применении второго варианта оценки ее качества, т.е. только у выживших пациентов с наличием данных на всех этапах наблюдения (таблица 2). Исключение касалось только отсутствия значимых отличий в отношении частоты назначения  $\beta$ -АБ при ХСН через 6 мес. после выписки, возможно, вследствие меньшего числа наблюдений. Важно отметить, что вследствие необходимости назначения комбинированной терапии для каждого из анализируемых ССЗ и их осложнений (АГ, ИБС, ХСН, ФП, ИМ, МИ), а также фактора мультиморбидности (наличие  $\geq 2$  ССЗ у большинства пациентов) суммарное число должных назначений существенно превышало численность групп.

Продолжительность амбулаторного наблюдения пациентов с подтвержденным и не подтвержденным диагнозом COVID-19 составила  $12,9 \pm 3,9$  и  $11,6 \pm 5,7$  мес., соответственно ( $p > 0,05$ ). Между этими группами не было значимых различий в отношении среднего возраста ( $65,6 \pm 12,5$  и  $66,3 \pm 16,0$  лет;  $p > 0,05$ ) и доли мужчин и женщин в каждой группе (45,0 и 55,0%, а также 48,4 и 51,6%, соответственно,  $p = 0,72$ ). Следует отметить, что един-

Таблица 4

ССЗ и их осложнения у пациентов с подтвержденным либо не подтвержденным диагнозом COVID-19 с учетом пациентов с данными о фармакотерапии на все сроки наблюдения (30-60 сут., 6 и 12 мес.)

ССЗ и их осложнения, n (%)	ССЗ и COVID-19 (n=399)	ССЗ без COVID-19 (n=21)	P (с поправкой на возраст и пол)
АГ	370 (92,7)	19 (90,5)	0,842
ИБС	124 (31,1)	8 (38,1)	0,741
ХСН	59 (14,8)	7 (33,3)	0,041
ФП	61 (15,3)	6 (28,6)	0,169
ИМ в анамнезе	32 (8,0)	3 (14,3)	0,391
МИ в анамнезе	31 (7,8)	1 (4,8)	0,621
Среднее число ССЗ, M±SD	1,7±1,1	2,1±1,3	0,252

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция.

Таблица 5

Средняя частота назначений прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии (%) больным с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом COVID-19 в течение первого года постгоспитального наблюдения по данным всех случаев контакта с пациентами

Группа пациентов	При выписке из стационара (n=473)	30-60 сут. (n=440)	6 мес. (n=424)	12 мес. (n=406)	p для тренда
Подтвержденный диагноз COVID-19	64,7	52,4	56,8	58,1	0,089
Не подтвержденный диагноз COVID-19	53,7	27,4	38,9	43,2	0,437
p	0,154	0,009	0,054	0,124	

Примечание: COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция.

Таблица 6

Средняя частота назначений прогностически значимой кардиоваскулярной фармакотерапии (%) больным с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом COVID-19 в течение первого года постгоспитального наблюдения только у выживших пациентов с наличием данных на все сроки наблюдения

Группа пациентов	При выписке из стационара (n=399)	30-60 сут. (n=400)	6 мес. (n=409)	12 мес. (n=415)	p для тренда
Подтвержденный диагноз COVID-19	65,0	53,1	57,7	58,0	0,099
Не подтвержденный диагноз COVID-19	63,5	30,1	42,5	43,2	0,254
p	0,875	0,021	0,114	0,126	

Примечание: COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция.

ственное значимое различие между сравниваемыми группами заключалось в более высокой доле ХСН среди лиц с неподтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции как при проведении анализа всех имеющихся данных — 35,5 и 17,8% (p=0,03) (таблица 3), так и при учете данных только у выживших пациентов с наличием информации на всех этапах наблюдения — 33,3 и 14,8% (p=0,04) (таблица 4). При первом варианте анализа данных не было выявлено различий между группами по доле лиц, которые во время референсной госпитализации находились на лечении в реанимационном отделении — 12,1 vs 16,1% (p=0,50), но при использовании второго варианта сравнительного анализа

доля таких пациентов была значимо меньше в группе с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции — 9,8 vs 23,8% (p=0,04).

В группе пациентов с неподтвержденным диагнозом COVID-19 были выявлены значимые различия по частоте осуществления должных назначений кардиоваскулярной фармакотерапии: по сравнению с данными при выписке из стационара была меньше частота назначения: АГТ при АГ на 30-60 сут. (38,1 vs 71,4%, p=0,02), а антикоагулянтов при ФП (исходно назначены в 100% случаев) на 30-60 сут. (33,3%, p=0,006), через 6 мес. (37,5%, p=0,007) и 12 мес. (42,9%, p=0,02). Кроме того, средняя частота назначений по обязательным по-

казаниям, по сравнению с исходной величиной (51,1%), была значимо меньше через 30-60 сут. (23,1%,  $p=0,005$ ) и 6 мес. наблюдения (34,4%,  $p=0,04$ ). Тренд снижения доли осуществленных назначений от должного в течение года был значимым только для антикоагулянтной терапии при ФП ( $p=0,03$ ), значимой динамики частоты назначения лекарственных препаратов других групп не выявлено.

Важно отметить, что в обеих группах при сопоставлении средней частоты соблюдения должных назначений на всех сроках наблюдения, а также при сопоставлении этих показателей между группами не было выявлено значимых различий, за исключением этапа 30-60 сут. после выписки из стационара (таблицы 5 и 6). В обеих группах не обнаружено значимых трендов изменения качества кардиоваскулярной фармакотерапии с использованием двух методов ( $p$  для тренда). Это объясняется тем, что выраженные изменения частоты должных лекарственных назначений имели место через 30-60 сут., а в последующие сроки наблюдения значения данного показателя существенно не различались.

## Обсуждение

Изучение влияния COVID-19 на течение и возникновение новых случаев ССЗ имеет, без сомнения, важное научное и практическое значение. Большой вклад в понимание этой проблемы вносят исследования, организованные по принципу проспективных регистров. Результаты таких исследований свидетельствуют о наличии долговременных негативных последствий COVID-19 более чем у половины госпитализированных пациентов [6]. Даже через год после перенесенного COVID-19 сохраняется повышенный риск возникновения ССЗ, включая МИ, аритмии, ИБС, перикардит, миокардит, ХСН и тромбоэмболическую болезнь. [7]. По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) для пациентов, перенесших COVID-19, в первые полгода после госпитализации характерны длительное сохранение симптомов и частая повторная обращаемость за внеплановой медицинской помощью, включающая повторные госпитализации. Наиболее частыми причинами внепланового обращения за медицинской помощью были неконтролируемая АГ и дестабилизация хронической ИБС и/или декомпенсация сахарного диабета 2 типа [9]. Кроме того, в этом исследовании было четко продемонстрировано, что наибольший уровень летальности наблюдался в первые 3 мес. в группе пациентов с ХСН II-IV функционального класса, а также у пациентов с ССЗ и онкологическими заболеваниями [9]. Таким образом, наличие факторов сердечно-сосудистого риска или ССЗ, как ранее существовавших, так и новых, связаны с неблагоприятным прогнозом.

Полученные в многочисленных исследованиях данные убедительно свидетельствуют о том, что пациенты с ССЗ, перенесшие COVID-19, даже после выписки из стационара нуждаются в тщательном длительном наблюдении в амбулаторных условиях. Приоритетность длительного наблюдения может рассматриваться как обязательное условие для пациентов с высоким риском осложнений после COVID-19, в частности пациентов с тяжелым течением острого COVID-19 и/или требовавших лечения в отделении интенсивной терапии [12]. Безусловно, рассматривать факторы, влияющие на течение постгоспитального периода и прогноз у таких пациентов, невозможно без оценки качества кардиоваскулярной терапии как на догоспитальном этапе, так и после выписки из стационара.

Следует отметить, что оценке качества проводимой медикаментозной терапии у перенесших COVID-19 пациентов в научной литературе уделяется недостаточно внимания. Имеющиеся данные свидетельствуют о тенденции к ухудшению течения АГ и ИБС при COVID-19, что, по крайней мере, отчасти может быть обусловлено снижением приверженности АГТ [13]. В рамках проспективного регистра ТАРГЕТ-ВИП были получены данные о том, что уже на этапе выписки из стационара качество медикаментозной терапии по поводу ССЗ было недостаточным, в среднем, частота осуществления должных назначений составила 59,5%.

Анализ полученных данных позволил выявить наиболее "уязвимый" для пациентов этап постгоспитального наблюдения — это 30-60 сут. после выписки из стационара, когда частота назначения препаратов, влияющих на прогноз ССЗ, существенно снижалась. Это снижение было отмечено по многим позициям (т.е. препаратам), однако для АГТ,  $\beta$ -АБ и антикоагулянтов эти изменения носили статистически значимый характер. Безусловно, что факт снижения качества терапии, влияющей на прогноз у пациентов с ССЗ, не мог в последующем не отразиться на течении и исходах этих заболеваний.

В то же время, этот этап наблюдения характеризуется возможным развитием так называемого "постковидного синдрома", под которым понимают клинические проявления заболевания, сохраняющиеся в течение  $\geq 4$ -12 нед. после перенесенного COVID-19 [14]. Данный синдром характеризуется разнообразием клинических проявлений, наиболее частыми из которых являются немотивированная тахикардия, аритмия, плохая переносимость физической нагрузки, повышение артериального давления, кардиалгия, апатия и др. Не вызывает сомнения, что именно в этот период терапия пациентов с ССЗ должна быть максимально приближена к оптимальным показателям. Однако в условиях реальной клинической практики был продемонстриро-

ван определенный "провал" в качестве медикаментозной терапии пациентов с ССЗ, в т.ч. назначения препаратов, которые могли бы уменьшить проявления этого синдрома.

Выраженное снижение частоты назначения антикоагулянтов при ФП у постковидных пациентов через 30-60 сут., 6 и 12 мес. после выписки из стационара было в значительной степени обусловлено тем, что тяжелое течение COVID-19 является дополнительным показанием к антикоагулянтной терапии в течение первого месяца постгоспитального периода<sup>1</sup>.

Что касается применения двух методов вычисления среднего значения частоты должных назначений в группах пациентов, то необходимо отметить следующее. При использовании подхода с определением процентного отношения суммарного числа осуществленных и должных назначений отражается совокупный дефицит необходимых назначений в целом по группе. При использовании второго метода отношение числа осуществленных и должных назначений осуществляется сначала для каждого пациента, а затем усредняется, что позволяет учитывать его индивидуальные особенности (число заболеваний, показаний и назначений). В целом оптимальным можно считать сочетание двух методов оценки, дополняющих друг друга. Таким образом, оценка динамики частоты должных медикаментозных назначений по поводу ССЗ у пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 с использованием двух различных подходов показала сходные результаты, дополняющие друг друга, что делает более обоснованным заключение, о целесообразности комплексного применения обоих подходов, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения.

**Ограничения исследования.** В работе проанализирована информация о кардиоваскулярной фармакотерапии и возникновении новых случаев ССЗ, полученная на основании телефонного контак-

та с пациентом. Группа пациентов с ССЗ и не подтвержденным диагнозом COVID-19 была относительно небольшой, как и соответствующее число событий за период наблюдения в течение первого года.

## Заключение

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП у больных с ССЗ в течение первого года наблюдения после госпитального лечения по поводу COVID-19 выявлено значимое снижение частоты должного назначения АГТ при АГ и, в наибольшей степени, антикоагулянтов при ФП. Средняя частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии через 30-60 сут. и 6 мес. наблюдения была значительно ниже, чем при выписке из стационара. Вышеуказанные изменения качества медикаментозной терапии ССЗ за период наблюдения пациентов после COVID-19 были выявлены как при оценке всех имевшихся данных за период наблюдения, так и при анализе данных только у выживших пациентов с наличием информации на все определенные в протоколе сроки оценки качества фармакотерапии. При сопоставлении групп пациентов с подтвержденным и не подтвержденным диагнозом COVID-19 выявлены более высокая частота ХСН на этапе выписки из стационара у лиц с неподтвержденной коронавирусной инфекцией, а также более высокая средняя частота соблюдения должной кардиоваскулярной фармакотерапии у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 на 30-60 сут. после выписки из стационара. Представляется целесообразным не прекращать наблюдение пациентов в регистре с целью получения дополнительных данных о динамике качества кардиоваскулярной фармакотерапии на более отдаленных этапах наблюдения.

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

## Литература/References

1. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:135-49. doi:10.1038/s41574-020-00462-1.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430-6. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
3. Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
4. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. A. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARSCoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный ре-
5. гистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (AKTIV SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
5. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):32-47. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (AKTIV). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на про-

- гноз. Терапевтический архив. 2022;94(1):32-47. doi:10.26442/00403660.2022.01.201320.
6. Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):118-26. (In Russ.) Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Аушева А. К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):118-26. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
7. Xie Y, Xu E, Bowe B et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;8(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
8. Ayoubkhani D, Khunti K, Iyan VN, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study BMJ. 2021;372:n693. doi:10.1136/bmj.n693.
9. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG. on behalf of co-authors. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
10. Smirnov AA, Loukianov MM, Martsevich SYu, et al. Clinical and Anamnestic Characteristics, Cardiovascular Pharmacotherapy and Long-term Outcomes in Multimorbid Patients after COVID-19. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(5):502-9. (In Russ.) Смирнов А. А., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю. и др. Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(5):502-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-06.
11. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
12. Kanorskii SG. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik. 2021;28(6):90-116. (In Russ.) Канорский С. Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(6):90-116. doi:10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
13. Gilyarevsky SR, Golshmid MV, Bendeliani NG, et al. Efficacy of standard treatment for cardiovascular disease in COVID-19: hypotheses, evidence, and verification. Lechebnoe Delo. 2022;1:12-9. (In Russ.) Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Бенделиани Н. Г. и др. Эффективность стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19: гипотезы, свидетельства и доказательства. Лечебное дело. 2022;1:12-9. doi:10.24412/2071-5315-2022-12491.
14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine. 2021;27(4):601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.

## Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В.,  
Чашин М. Г., Литинская О. А.

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

В период распространения все большего количества новых штаммов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) крайне важна не только оценка иммуногенности и эффективности, но и безопасности различных комбинаций вакцин против вируса SARS-CoV-2. В результате применения вакцин ожидаемо с различной частотой могут возникать чрезмерные иммунологические реакции и связанные с ними признаки и симптомы.

**Цель.** Сравнительная оценка реактогенности различных (гетерологичных и гомологичных) схем вакцинации против COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) в рамках проспективного наблюдательного исследования.

**Материал и методы.** У лиц в возрасте  $\geq 18$  лет при отсутствии противопоказаний к вакцинации использовали два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак: группа I (n=97) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации; группа II (n=7) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации; группа III (n=42) — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации; группа IV (n=38) — КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Всем участникам в динамике определяли уровень IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2 и Т-клеточный иммунитет (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2. Для контроля состояния плазменного гемостаза использовали метод динамической тромбофотометрии (восстановление пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда). Оценивали локальные и системные нежелательные явления.

**Результаты.** Количество вакцинированных лиц с наличием повышения температуры тела выше  $37^{\circ}\text{C}$  после 1 этапа ревакцинации было значимо ( $p < 0,05$ ) больше в группе I — 37,5% и группе II — 57,1% по сравнению с вакцинированными лицами, относящи-

мися к IV группе. При этом после 2 этапа ревакцинации в целом отмечен меньший процент вакцинированных с наличием гипертермии. В I группе вакцинированных отмечен больший процент лиц (22,9%), жалующихся на появление слабости после I этапа ревакцинации по сравнению с вакцинированными лицами IV группы — 5,2%. Отмечено увеличение скорости роста фибринового сгустка в III группе на этапе ревакцинации.

**Заключение.** Применение различных схем ревакцинации (гомологичных и гетерологичных) не было сопряжено с развитием серьезных нежелательных явлений. Возникшие локальные и системные реакции были кратковременны, и не потребовали госпитализации. Отмечены более выраженные системные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За время наблюдения случаев артериального или венозного тромбоза зарегистрировано не было.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, вакцинация, ревакцинация, реактогенность, COVID-19, тест тромбоэластографии.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 19/11-2022

Принята к публикации 21/11-2022



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чашин М. Г., Литинская О. А. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476. EDN VQIGJZ

### Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A.  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

During the spread of an increasing number of new variants of Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), it is extremely important not only to assess the immunogenicity and efficacy, but

also the safety of various combinations of vaccines. Excessive immune response and associated signs and symptoms may occur with varying frequency as expected from the use of vaccines.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.\* — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики Института профессионального образования и аккредитации ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Чашин М. Г. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681].

**Aim.** To compare the reactogenicity of various (heterologous and homologous) vaccination regimens in a prospective observational study.

**Material and methods.** In individuals aged  $\geq 18$  years, in the absence of contraindications to vaccination, two types of vaccines were used at primary vaccination and revaccination: Gam-COVID-Vac and CoviVac: group I (n=97) — Gam-COVID-Vac at each stage of primary and booster vaccination; group II (n=7) — Gam-COVID-Vac at each stage of primary vaccination, CoviVac at each stage of revaccination; group III (n=42) — CoviVac at each stage of primary vaccination, Gam-COVID-Vac at each stage of revaccination; group IV (n=38) — CoviVac at each stage of primary and secondary vaccination. In all participants, the dynamics of IgG to SARS-CoV-2 spike glycoprotein receptor-binding domain and T-cell immunity to SARS-CoV-2 were determined over time. To control the plasma hemostasis, the method of dynamic thrombophotometry was used. Local and systemic adverse events were assessed.

**Results.** The number of vaccinated individuals with a rise in body temperature above  $37^{\circ}\text{C}$  after the 1<sup>st</sup> stage of revaccination was significantly ( $p<0,05$ ) more in group I (37,5%) and group II (57,1%) compared with vaccinated persons of IV group. At the same time, after the 2<sup>nd</sup> stage of revaccination, in general, a smaller percentage of vaccinated persons with hyperthermia was noted. In group I, a higher percentage of persons (22,9%) complaining of the appearance of weakness after stage I of revaccination was noted compared to vaccinated persons of group IV — 5,2%. An increase in the fibrin clot growth rate was noted in group III at the stage of revaccination.

**Conclusion.** The use of various revaccination schemes (homologous and heterologous) was not associated with the development of serious

adverse events. The resulting local and systemic reactions were short-lived and did not require hospitalization. More pronounced systemic reactions were noted in the form of a short-term fever and weakness when using the Gam-COVID-Vac. No cases of arterial or venous thrombosis were registered during the follow-up period.

**Keywords:** SARS-CoV-2, vaccination, revaccination, reactogenicity, COVID-19, thrombodynamic test.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S. A. \* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Zhdanova O. V. ORCID: 0000-0002-3492-7395, Chaschin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681.

\*Corresponding author:

svberns@yandex.ru

**Received:** 16/11-2022

**Revision Received:** 19/11-2022

**Accepted:** 21/11-2022

**For citation:** Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3476. doi:10.15829/1728-8800-2022-3476. EDN VQIGJZ

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НЯ — нежелательные явления, САТУРН — Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19, COVID-19 — COVID-19 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), Т-СПОТ — Т-клеточный иммунитет.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Применение вакцин может сопровождаться чрезмерными иммунологическими реакциями и связанными с ними симптомами. В настоящее время данных о реактогенности применяемых схем вакцинации против SARS-CoV-2 недостаточно.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Лихорадка и слабость характерны для вакцинированных гомологичной схемой препаратом Гам-КОВИД-Вак.
- Вакцинация Гам-КОВИД-Вак и КовиВак не оказывает значимого влияния на показатели свертываемости крови.
- В ходе исследования не было выявлено ни одного случая миокардита, перикардита, либо повреждения печени на протяжении 2-месячного периода наблюдения.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The use of vaccines may be accompanied by excessive immune response and related symptoms. Currently, data on the reactogenicity of the applied SARS-CoV-2 vaccination regimens are insufficient.

#### What might this study add?

- Fever and weakness are characteristic of those vaccinated with the homologous Gam-COVID-Vac regimen.
- Vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac has no significant effect on blood clotting parameters.
- There were no cases of myocarditis, pericarditis, or liver injury during the 2-month follow-up period.

## Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11.02.2020г присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — коронавирусная болезнь 2019 (Coronavirus disease 2019,

COVID-19). Международный комитет по таксономии вирусов 11.02.2020г озвучил официальное название возбудителя инфекции — коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2, SARS-

CoV-2). 11.03.2020г ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19<sup>1</sup>. Пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), продолжается уже >2 лет, и по состоянию на 28.10.2022г было зарегистрировано >620 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19<sup>2</sup>.

Единственным способом специфической профилактики коронавирусной инфекции служит вакцинация против вируса SARS-CoV-2. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины против COVID-19: векторные, вакцины на основе пептидных антигенов ("ЭпиВакКорона", "АВРОПА-КоВ"), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная ("КовиВак") и вакцина субъединичная рекомбинантная ("Конвасэл")<sup>1</sup>.

Первой в мире зарегистрированной вакциной для профилактики COVID-19 стала векторная вакцина "Гам-КОВИД-Вак", и в настоящее время в России наиболее многочисленная группа вакцин относится именно к векторным вакцинам — "Гам-КОВИД-Вак-Лео", "Спутник Лайт", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Гам-КОВИД-Вак" — капли назальные, "Салнавак" — капли назальные.

Накопленный опыт вакцинальной кампании демонстрирует, что преодоление таких проблем, как снижение эффективности вакцин в отношении новых вариантов вируса, а также прогрессирующее уменьшение поствакцинального иммунитета с течением времени, возможно благодаря бустерной вакцинации (ревакцинации) [1]. В период распространения все большего количества новых штаммов SARS-CoV-2 крайне важна не только оценка иммуногенности и эффективности различных комбинаций вакцин, но и их безопасности. В результате применения вакцин ожидаемо с различной частотой могут возникать чрезмерные иммунологические реакции и связанные с ними признаки и симптомы, включая лихорадку и боль в руке в месте инъекции. Способность вакцины вызывать такого рода реакции носит название реактогенности. В то же время общественность продолжает беспокоить риск развития поствакцинальных осложнений, возможно связанных с гипериммунным ответом, в частности тромботических осложнений. Так, периодически появляются сообщения о повышенном риске тромбообразования среди вакцинированных против COVID-19. В то же время, группа экспертов из Великобритании, Норвегии и Германии опубликовала данные о состоянии, которое

предложено называть "вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией" [2].

В настоящее время существуют два основных режима бустерной вакцинации: гомологичный, при котором первичную и повторную вакцинацию проводят вакцинами одного типа, и гетерологичный, когда вакцинацию выполняют вакцинами разных типов с различающимся механизмом действия<sup>3</sup>.

Цель исследования — в рамках проспективного наблюдательного исследования сравнительная оценка реактогенности различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против COVID-19.

## Материал и методы

Представленная работа демонстрирует результаты продолжающегося в настоящее время на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России исследования САТУРН (Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологичных схем вакцинации против COVID-19); государственное задание № 122013100211-8. Использовались два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак.

*КовиВак* — вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса — содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 (штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

*Гам-КОВИД-Вак* состоит из двух компонентов (двух векторов). Компонент 1 содержит рекомбинантные аденовирусные частицы 26 серотипа, в которых содержится ген белка S вируса SARS-CoV-2. Компонент 2 — аденовирусные рекомбинантные частицы 5 серотипа, которые содержат ген белка S вируса SARS-CoV-2<sup>4</sup>.

**Критерии включения:** возраст ≥18; отсутствие противопоказаний к вакцинации; проживание в Москве и Московской области; подписание информированного согласия.

**Критерии исключения/невключения:** наличие противопоказаний к вакцинации; перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция; предшествовавшая вакцинация против вируса SARS-CoV-2; отказ от участия в исследовании.

В данном исследовании запланировано проведение пяти визитов: Визит 1 (исходный — I этап первичной вакцинации), Визит 2 (14/21 день — II этап первичной вакцинации), Визит 3 (I этап ревакцинации — через 6 мес. после введения первого компонента при первич-

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_v16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_v16.pdf) (18.08.2022)".

<sup>2</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data n.d. WHO. <https://covid19.who.int/> (12 October 2022).

<sup>3</sup> WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021. <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---Update-22-December-2021> (12 April 2022).

<sup>4</sup> Регистрационное удостоверение ЛП-006395 от 11.08.2020 Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Филиал "Медгамал" ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России). [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]\\_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf) (16 Marth 2021).

ной вакцинации), Визит 4 (II этап ревакцинации), Визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации.

*Исследуемые группы вакцинированных лиц:*

Группа I (n=97) — введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации;

Группа II (n=7) — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа III (n=42) — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации;

Группа IV (n=38) — введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации.

На Визите 1 проводили получение письменного Информированного согласия, сбор анамнеза. Кроме того, на всех визитах запланирован сбор жалоб и объективный осмотр всех участников, забор крови для проведения биобанкирования, иммунологического анализа: определение уровня специфических антител к гликопротеину SARS-CoV-2 IgG; определение уровня специфических антител к гликопротеину SARS-CoV-2 IgM (качественный); определение уровня IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2; измерение температуры тела. Кроме того, на Визитах 1, 3 и 5 осуществляли забор крови для определения Т-клеточного иммунитета (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2.

На каждом Визите помимо рутинной коагулограммы для контроля состояния плазменного гемостаза использовали метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда). С этой целью применяли диагностическую лабораторную систему "Регистратор тромбодинамики Т-2" (ГемаКор, Россия). Оценивали такие параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка, как: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная (Vi) и стационарная скорости роста (Vst), размер сгустка через 30 мин (CS), а также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [3].

Все участники исследования имели возможность выбрать, какой вакциной прививаться. В данной работе обсуждаются результаты, полученные на Визитах 3 и 4 и последующем 2-месячном наблюдении за участниками исследования.

Проводили оценку следующих параметров безопасности: общая частота всех нежелательных явлений (НЯ); частота локальных поствакцинальных реакций в месте введения препарата (в течение 7 дней после первичной и повторной вакцинации: эритема в месте инъекции; болезненность; отек; увеличение регионарных лимфатических узлов; уплотнение в месте инъекции; зуд в месте инъекции); частота системных поствакцинальных реакций (в течение 7 дней после первичной и повторной вакцинации: повышение температуры тела, в т.ч. оценка выраженности лихорадки; озноб; ухудшение общего самочувствия, недомогание; головная боль; головокружение; снижение аппетита; бессонница; тошнота, рвота, диспепсия; диарея; боль в теле или мышечная слабость; потливость; боли в суставах; боль в животе; судороги; миалгия; увеличение регионарных лимфатических узлов; изменения со стороны слизистых оболочек); частота локальных поствакцинальных реакций в месте введения

препарата в течение 21 дня после первичной и повторной вакцинации; частота системных поствакцинальных реакций в течение 42 дней после первичной вакцинации; частота токсических поствакцинальных осложнений (септические состояния, генерализованная инфекция); частота аллергических поствакцинальных осложнений (полиморфная сыпь, отек Квинке, артралгия, анафилактический шок); частота неврологических поствакцинальных осложнений (энцефалит, неврит, полиневрит).

Проведение данного исследования осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования" от 1964г с последующими изменениями и дополнениями; Правилами надлежащей клинической практики Евразийского Экономического Союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016г № 79); Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016г № 200н "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики"; Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010г № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (в текущей редакции), а также руководящими документами ICH, в т.ч. руководством E6 Good Clinical Practice (ICH E6 GCP). Перед включением в исследование субъекту предоставлялась письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанными с участием в исследовании. Кроме того, субъекты были поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи.

В общей группе вакцинированных отмечено практически одинаковое количество мужчин и женщин — 91 (51%) и 93 (49%), соответственно. Распределение по возрасту показало наибольший процент лиц молодого (48%) и среднего возраста (36%). Лица пожилого возраста составили 12%, старческого — 4%, средний возраст — 45 [37-54] лет. У 39% вакцинированных лиц отмечена избыточная масса тела и у 23% — ожирение, курили 18% вакцинированных. Патология органов дыхания имела место у 8%, органов пищеварения — у 21%, сердечно-сосудистой системы — у 29% вакцинированных лиц.

Клиническая характеристика участников исследования, получавших различные схемы ревакцинации против вируса SARS-CoV-2, представлена в таблице 1. Исследуемые группы статистически значимо не различались по таким представленным параметрам, как пол, возраст, индекс массы тела.

Для статистической обработки результатов применяли программы IBM SPSS v. 24 и MedCalc v. 20.104. Переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), для долей и частот данные представлены в процентах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовался критерий U-Манна-Уитни, в трех и более группах — критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Для анализа повторных измерений, связанных

Таблица 1

## Клиническая характеристика групп участников исследования

Параметры	Группы вакцинированных				p
	I группа n=97	II группа n=7	III группа n=42	IV группа n=38	
Пол: муж., n (%)	55 (56,7)	3 (42,9)	18 (42,9)	15 (39,5)	>0,05
Возраст, лет	47,0 [37,0; 54,0]	49,0 [46,5; 56,0]	44,5 [37,2; 58,0]	43,0 [36,2; 53,0]	>0,05
Масса, кг	82 [70; 92]	75 [67; 79,5]	80 [68,25; 89,75]	79,75 [66; 90]	>0,05
Рост, см	174 [166; 180]	168 [166; 171]	171 [164; 178]	172 [168; 179]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6 [23,9; 29,4]	26,35 [24,31; 27,9]	26,01 [23,36; 29,26]	26,68 [23,17; 31,42]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]; p — уровень значимости.

Таблица 2

## Количество вакцинированных с наличием/отсутствием повышения температуры тела на 3 и 4 Визитах

Повышение температуры тела	Группы вакцинированных			
	Визит 3			
	I	II	III	IV
Да, n (%)	36 (37,5)*	4 (57,1)**	10 (25,0)	2 (5,3)
Нет, n (%)	60 (62,5)	3 (42,9)	30 (75,0)	36 (94,7)
	Визит 4			
Да, n (%)	6 (28,6)	1 (16,7)	7 (31,8)	3 (8,3)
Нет, n (%)	15 (71,4)	5 (83,3)	15 (68,2)	33 (91,7)

Примечание: \* —  $p_{(I-IV)} < 0,05$ ; \*\* —  $p_{(II-IV)} < 0,05$ .

с одним и тем же индивидуумом, использовался критерий Фридмана. Уровень значимости различий считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 2 представлено количество вакцинированных лиц с наличием/отсутствием гипертермии на I и II этапах ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что количество вакцинированных лиц с наличием повышения температуры тела  $>37^{\circ}\text{C}$  после I этапа ревакцинации было значимо ( $p < 0,05$ ) больше в группе I (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) — 37,5% и группе II (Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации) — 57,1% по сравнению с вакцинированными лицами, относящимися к IV группе (введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации). При этом после II этапа ревакцинации в целом отмечен меньший процент вакцинированных с наличием гипертермии. Достоверных различий между исследуемыми группами не было.

При оценке количества вакцинированных лиц с наличием локальных реакций в месте инъекции вакцины достоверных различий между исследуемыми группами не получено.

В исследуемых группах вакцинированных лиц после I и II этапа ревакцинации был проведен анализ НЯ (таблица 3). Выявлены значимые ( $p < 0,05$ )

различия лишь в I группе вакцинированных (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации), в которой отмечена более высокая доля лиц (22,9%), жалующихся на появление слабости после I этапа ревакцинации по сравнению с вакцинированными лицами IV группы (введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) — 5,2%.

В таблице 4 и 5 представлены результаты динамики ряда параметров интегральной оценки плазменного гемостаза (плотности (D) и скорости роста (V) фибринового сгустка) у вакцинированных лиц разными типами вакцин.

Как свидетельствуют результаты (таблица 4), достоверных различий по динамике плотности (D) фибринового сгустка у ревакцинированных разными схемами вакцинации не выявлено. В I и II группах отмечалась лишь тенденция к увеличению плотности фибринового сгустка, а в III и IV — тенденция к уменьшению, однако все значения не выходили за пределы референсных величин. Относительно динамики скорости роста фибринового сгустка у вакцинированных разными типами вакцин получены значимые ( $p < 0,0001$ ) различия в III группе вакцинированных (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) — отмечено увеличение этого показателя от I этапа ревакцинации ко II этапу, причем величина V выходила за пределы референсных значений (30,80 мкм/мин).

Таблица 3

Количество вакцинированных с наличием НЯ после вакцинации

Визиты	3 Визит				4 Визит			
	Группы вакцинированных				Группы вакцинированных			
Состояние в поствакцинальном периоде	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Слабость, n (%)	22 (22,9)*	0	4 (10,0)	2 (5,2)	2 (9,5)	0	1 (4,5)	4 (11,1)
Головная боль, n (%)	10 (10,4)	1 (14,3)	2 (5,0)	6 (15,8)	1 (4,8)	0	3 (13,6)	1 (2,7)
Миалгии, n (%)	7 (7,3)	0	1 (2,5)	1 (2,6)	1 (4,8)	1 (16,6)	0	3 (8,3)
Озноб, n (%)	3 (3,1)	0	0	1 (2,6)	0	0	0	0

Примечание: \* $p_{(I-IV)} < 0,05$  — на 3 Визите.

Таблица 4

Динамика плотности (D) фибринового сгустка  
у вакцинированных разными типами вакцин (норма — 15000–32000 усл. ед.)

Исследуемые группы	3 Визит	4 Визит	p
I	23163,0 [20946,5; 24801,9]	24022,5 [22535,5; 26529,7]	>0,05
II	25984,8 [23551,9; 26831,0]	26258,8 [25505,4; 26918,6]	>0,05
III	24414,0 [22075,8; 26621,0]	23485,5 [21928,0; 24641,0]	>0,05
IV	23018,1 [20645,1; 25105,7]	22890,8 [20873,6; 24563,8]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]; p — уровень значимости.

Таблица 5

Динамика скорости (V) роста фибринового сгустка  
у вакцинированных разными типами вакцин (норма — 20,0–29,0 мкм/мин)

Исследуемые группы	3 Визит	4 Визит	p
I	27,38 [25,50; 29,90]	27 [25,85; 29,48]	>0,05
II	27,82 [26,94; 28,39]	28,53 [25,18; 30,16]	>0,05
III	27 [25,15; 32,2]	30,80 [26,12; 34,15]	<0,0001
IV	25,49 [24,30; 28,26]	25,82 [23,80; 28,75]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]; p — уровень значимости.

## Обсуждение

При анализе влияния на организм человека вакцинации и особенно ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 крайне важны не только данные об эффективности доступных в настоящее время вакцин, но и тщательная оценка их профиля безопасности.

В апреле 2022г в журнале JAMA Cardiology были опубликованы результаты широкомасштабного исследования, в котором приняли участие 23,1 млн жителей Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции в возрасте от 12 лет. Основной целью исследования стало определение связи вакцинации против SARSCoV-2 с риском возникновения миокардита и перикардита в зависимости от типа вакцины, количества введенных доз, пола и возраста участников. Изучались исходы после введения одного из 4-х видов вакцин против SARS-CoV-2: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen). У мужчин и женщин, получивших два компонента вакцины BNT162b2 или mRNA-1273, вторая доза была ассоциирована с более высоким риском развития мио-

кардита. При этом миокардит чаще развивался после второй дозы mRNA-1273, чем после второй дозы BNT162b2, а самым высоким риск был среди мужчин от 16 до 24 лет. Авторы исследования указывают, что риск развития миокардита, связанный с вакцинацией против SARS-CoV-2, должен быть учтен и соотнесен с преимуществами этих вакцин [4].

Результаты еще одного крупного исследования свидетельствуют об отсутствии повышения риска острого повреждения печени после вакцинации против COVID-19. Исследователи оценивали развитие острого повреждения печени в течение первых 56 дней после второй дозы вакцины BNT162b2 или CoronaVac. По сравнению с невакцинированными лицами вакцинация не ассоциировалась с повышением риска острого повреждения печени ни после первой, ни после второй дозы BNT162b2 или CoronaVac. Все случаи острого повреждения печени после вакцинации были несерьезными и нелетальными [5].

В проводимом нами исследовании в ходе ревакцинации не было выявлено ни одного случая миокардита, перикардита, либо повреждения пече-

ни на протяжении в среднем 2-месячного наблюдения. Abou Saleh I, et al. (2022) также показали, что вакцинация против SARS-CoV-2 у пациентов с острым миокардитом в анамнезе не связана с риском рецидива миокардита или серьезными побочными эффектами [6].

Профиль безопасности вакцины BNT162b2 характеризовался кратковременной болью от слабой до умеренной в месте инъекции, утомляемостью и головной болью. Частота серьезных НЯ была низкой и аналогичной в группах вакцинированных и плацебо [7, 8].

Систематический анализ, включивший обзор 11 исследований вакцинированных лиц против вируса SARS-CoV-2, выявил, что в основном реакции на фоне вакцинации от COVID-19 были от легкой до умеренной степени тяжести, и при этом нивелировались в течение 3-4 дней. Наиболее часто встречались такие локальные реакции, как боль, отек и гиперемия в месте инъекции. К системным реакциям относили астению, лихорадку, миалгию и головную боль [9]. В исследовании Ad26.COV2.S оценивали эффективность и безопасность вакцины в подгруппе пациентов >60 лет (14672 человек). Установлено, что эффективность вакцины была несколько ниже, а местные и системные поствакцинальные реакции возникали реже, чем у пациентов более молодого возраста [10].

В исследованиях вакцин BNT162b2, мРНК1273 в подгруппе пациентов >65 лет (>7 тыс. человек) эффективность вакцинации была сопоставима с эффективностью в общей группе для обоих исследований, а местные и системные НЯ также реже встречались в старших возрастных категориях [11, 12].

В обзоре исследований вакцин от COVID-19, зарегистрированных на территории Европейского союза, наиболее частые побочные эффекты включали локальные реакции в виде болезненности и эритемы места инъекции с последующими неспецифическими системными эффектами (миалгия, озноб, утомляемость, головная боль и лихорадка), которые быстро разрешались [13].

В ходе наблюдения за вакцинированными лицами в исследовании САТУРН продемонстрировано, что значимо чаще встречались такие системные реакции, как лихорадка и слабость у вакцинированных после I этапа ревакцинации при использовании гомологичной схемы (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) и лихорадка — в случае применения гетерологичной схемы (Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации) по сравнению с вакцинированными гомологичной схемой с использованием КовиВака на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Достоверных различий по частоте развития местных реакций

у лиц при использовании разных схем ревакцинации получено не было.

Еще одна проблема, которая широко обсуждается при вакцинации и ревакцинации против COVID-19, это развитие тромботических событий. После применения векторных вакцин ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson&Johnson) отмечались случаи развития тромбоза с тромбоцитопенией по механизму, схожему с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении, большинство из которых произошли у женщин в возрасте до 60 лет [14-16]. Однако частота развития подобных событий среди вакцинированных была крайне низкой, а причинно-следственная связь остается неподтвержденной [14].

В Европе суммарно было зарегистрировано 30 случаев преимущественно венозных тромбозомболических событий среди ~5 млн вакцинированных ChAdOx1-S [17]. Li X, et al. (2022) количественно оценили сравнительный риск тромбоза с синдромом тромбоцитопении или тромбозомболических осложнений, связанных с использованием вакцин против COVID-19 на основе аденовируса, по сравнению с вакцинами на основе мРНК в странах Европы. В этом многонациональном исследовании наблюдалось общее увеличение риска тромбоцитопении на 30% после первой дозы вакцины ChAdOx1-S, а также тенденция к увеличению риска венозного тромбоза с синдромом тромбоцитопении после Ad26.COV2.S по сравнению с BNT162b2 [18].

В рамках российского исследования СИРИУС (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV2) оценивали влияние вакцин КовиВак и Гам-КОВИД-Вак на показатели плазменного гемостаза при изучении параметров глобального теста тромбоэластографии у вакцинированных лиц. Было продемонстрировано, что вакцинация КовиВак и Гам-КОВИД-Вак не оказывает статистически значимого влияния на свертываемость крови; более того, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая артериального или венозного тромбоза, также не было зарегистрировано ни одного случая развития серьезных НЯ [19].

В ходе исследования САТУРН у ревакцинированных разными схемами вакцинации продемонстрировано отсутствие достоверных различий касательно динамики плотности (D) фибринового сгустка, при этом динамика скорости роста фибринового сгустка в III группе вакцинированных (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) была значимо выше от I этапа ревакцинации ко II этапу. Однако стоит отметить, что величина V (30,80 мкм/мин) выходила за пределы референсных значений несущественно (норма — 20,0-29,0 мкм/мин); кроме того, полученные изме-

нения требуют дальнейшего изучения и сопоставления с клоттинговыми тестами, отражающими различные звенья гемостаза. Кроме того, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая артериального или венозного тромбоза.

## Заключение

Согласно полученным данным, применение различных схем ревакцинации (гомологичных и гетерологичных) не было сопряжено с развитием серьезных НЯ. Возникшие локальные и системные реакции были кратковременны и не потребовали госпитализации. Отмечены более выраженные си-

стемные реакции в виде кратковременного повышения температуры и появления слабости при использовании вакцины Гам-КОВИД-Вак. За время наблюдения не были зарегистрированы случаи артериального или венозного тромбоза.

Безусловно, полученные данные требуют дальнейшего изучения и осмысления в ходе последующего наблюдения за ревакцинированными лицами, включенными в исследование САТУРН.

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

## Литература/References

1. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
2. Klok F, Pai M, Huisman M, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol*. 2022;9(1):e73-80. doi:10.1016/S2352-3026(21)00306-9.
3. Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, et al. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of hemostasis disorders. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018;17(4):114-26. (In Russ.) Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):114-26. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
4. Pillay J, Gaudet L, Wingert A, et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ*. 2022;378:e069445. doi:10.1136/bmj-2021-069445.
5. Wong CKH, Mak LY, Au ICH, et al. Risk of acute liver injury following the mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) COVID-19 vaccines. *J Hepatol*. 2022;77(5):1339-48. doi:10.1016/j.jhep.2022.06.032.
6. Abou Saleh I, Hayek A, Azar L, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccination in people with a history of acute myocarditis. *Eur Heart J. Acute Cardiovascular Care*. 2022;11(Suppl 1):i167. doi:10.1093/ehjacc/zuac041.124.
7. Mason TF, Whitston M, Hodgson J, et al. Effects of BNT162b2 mRNA vaccine on COVID-19 infection and hospitalisation amongst older people: matched case control study for England. *BMC Med*. 2021;19:275. doi:10.1186/s12916-021-02149-4.
8. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412-23. doi:10.1056/NEJMoa2101765.
9. Kaur R, Dutta S, Bhardwaj P, et al. Adverse Events Reported from COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *Indian J Clin Biochem*. 2021;1:13. doi:10.1007/s12291-021-00968-z.
10. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-201. doi:10.1056/NEJMoa2101544.
11. Baden L, El Sahly H, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
12. Polack F, Thomas S, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
13. Hernández A, Calina D, Poulas K, et al. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? *Toxicol Rep*. 2021;8:871-9. doi:10.1016/j.toxrep.2021.04.003.
14. See I, Su J, Lale A, et al. US Cases Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. *JAMA*. 2021;325(24):2448-56. doi:10.1001/jama.2021.7517.
15. Schultz N, Sørvoll I, Michelsen A, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-30. doi:10.1056/NEJMoa2104882.
16. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
17. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021;372:n699. doi:10.1136/bmj.n699.
18. Li X, Burn E, Duarte-Salles T, et al. Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different covid-19 vaccines: international network cohort study from five European countries and the US. *BMJ*. 2022;379. doi:10.1136/bmj-2022-071594.
19. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Association of humoral immune status and parameters of thrombodynamics after vaccinations Gam-KOVIDVak and KoviVak. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2022;21(6):3295. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Ассоциация гуморального иммунного статуса и параметров тромбодинамики после вакцинации Гам-КОВИДВак и КовиВак. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3295. doi:10.15829/1728-8800-2022-3295.

# Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И., Варгина Т. С., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А.

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

**Цель.** Оценить динамику концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) по сравнению с монотерапией БАБ.

**Материал и методы.** В рандомизированное сравнительное исследование были включены 90 пациентов, выписанных из стационара после острого периода COVID-19. Основная группа (n=60), получавшая в дополнение к стандартной терапии ивабрадин в монотерапии или в сочетании с БАБ, контрольная (n=30), получавшая стандартную терапию в сочетании с БАБ; срок наблюдения — 24 нед. Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа на первом и последнем визите (0 и 24 нед.). Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 8.0. Уровень статистической значимости —  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и концентрации NT-proBNP в обеих группах. Частота достижения максимально рекомендуемых доз БАБ составила: 9,1% в основной группе и 20% в контрольной группе. Среди лиц с недостижением максимально рекомендуемых доз БАБ показатель ЧСС и концентрация NT-proBNP оказались достоверно выше в контрольной группе: 72 [66; 75] vs 68 [66; 75] уд./мин ( $p=0,028$ ) и 55,5 [47,3; 88,8] vs 43,3 [31,0; 55,5] пг/мл, соответственно ( $p=0,041$ ).

**Заключение.** Показано, что терапия ивабрадином и БАБ способствует снижению уровня NT-proBNP на фоне уменьшения ЧСС у па-

циентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, причем ивабрадин позволяет достичь более выраженного снижения ЧСС и уровня NT-proBNP у пациентов при недостижении максимально рекомендуемых доз БАБ.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидная тахикардия, синусовая тахикардия, ивабрадин, NT-proBNP, натрийуретический пептид, ингибитор  $I_f$ -каналов клеток синоатриального узла.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 17/11-2022

Принята к публикации 22/11-2022



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И., Варгина Т. С., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485. doi:10.15829/1728-8800-2022-3485. EDN NPMYQC

## Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19

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

**Aim.** To evaluate the changes of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration in patients with sinus tachycardia after coronavirus disease 2019 (COVID-19) during ivabradine monotherapy or in combination with  $\beta$ -blockers (BBs) compared to BB monotherapy.

**Material and methods.** This randomized comparative study included 90 patients discharged from the hospital after an acute period of COVID-19. The main group (n=60) included patients who received ivabradine monotherapy or in combination with BB in addition to standard therapy, while the control group (n=30) — standard therapy

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anna.bragina@mail.ru

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Тарзимова А. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Варгина Т. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3076-4231, Огибенина Е. С. — зав. приемным отделением Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0000-0002-2129-818X, Шведов И. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Быкова Е. Е. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-9738-1801].

in combination with BB. The follow-up period lasted 24 weeks. Serum NT-proBNP concentration was determined by enzyme immunoassay at the first and last visit (0 and 24 weeks). Statistical processing was performed using STATISTICA 8.0 software. The level of statistical significance was  $p < 0,05$ .

**Results.** A significant decrease in heart rate (HR) and NT-proBNP concentration was noted in both groups. The achievement rate of maximum recommended BB doses was 9,1% in the main group and 20% in the control group. Among individuals who did not achieve the maximum recommended doses of BB, the HR and NT-proBNP concentration were significantly higher in the control group as follows: 72 [66; 75] vs 68 [66; 75] bpm ( $p=0,028$ ) and 55,5 [47,3; 88,8] vs 43,3 [31,0; 55,5] pg/ml, respectively ( $p=0,041$ ).

**Conclusion.** We showed that therapy with ivabradine and beta-blockers helps to reduce the level of NT-proBNP against the background of HR decrease in patients after COVID-19, and ivabradine allows to achieve a more pronounced decrease in heart rate and NT-proBNP level in patients with failure to achieve the maximum recommended BB doses.

**Keywords:** novel coronavirus infection, COVID-19, post-covid tachycardia, sinus tachycardia, ivabradine, NT-proBNP, natriuretic peptide, sinoatrial cell If channel blocker.

**Relationships and Activities.** The publication was supported by the Gedeon Richter company, which did not affected the authors' own opinion.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E.\* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Vargina T.S. ORCID: 0000-0003-3076-4231, Ogibenina E.S. ORCID: 0000-0002-2129-818X, Shvedov I.I. ORCID: 0000-0001-9722-6097, Bykova E.E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A.A. ORCID: 0000-0002-9738-1801.

\*Corresponding author: anna.bragina@mail.ru

**Received:** 16/11-2022

**Revision Received:** 17/11-2022

**Accepted:** 22/11-2022

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vargina T.S., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Bykova E.E., Ivannikov A.A. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3485. doi:10.15829/1728-8800-2022-3485. EDN NPMYQC

АД — артериальное давление, БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Коронавирусная инфекция COVID-19 нередко сопровождается повышением N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и приводит к развитию постковидной тахикардии.
- Препаратами выбора при лечении синусовой тахикардии являются  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) и ингибитор  $I_f$ -каналов клеток синоатриального узла ивабрадин.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что ивабрадин и БАБ могут использоваться для коррекции постковидной тахикардии, что сопровождается снижением уровня NT-proBNP.
- Ивабрадин способствует более выраженному снижению частоты сердечных сокращений и уровня NT-proBNP у пациентов с постковидной тахикардией и невозможностью титрования дозы БАБ до максимальной.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- COVID-19 is often accompanied by an increase in the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and leads to the development of post-COVID tachycardia.
- Drugs of choice in the treatment of sinus tachycardia are  $\beta$ -blockers (BB) and the blocker of  $I_f$ -channels of sinoatrial node cells ivabradine.

#### What might this study add?

- It has been shown that ivabradine and BB can be used to correct post-covid tachycardia, which is accompanied by a NT-proBNP decrease.
- Ivabradine contributes to a more pronounced decrease in heart rate and NT-proBNP levels in patients with post-covid tachycardia and the inability to titrate the BB dose to the maximum.

## Введение

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) обусловлено не только поражением легких, но и сердечно-сосудистой системы [1], в т.ч. у лиц с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития. Среди наиболее частых сердечно-сосудистых проявлений

острого COVID-19 следует отметить синусовую тахикардию, которая регистрируется у 19,75% пациентов, госпитализированных в стационар (95% доверительный интервал (ДИ): 17,35–22,15). При этом высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрируется с одинаковой частотой у пациентов с артериальной гипертензией и без нее: 18,03% (95% ДИ: 14,92–21,14) и 21,91% (95% ДИ: 18,17–

25,65), соответственно [2]. Помимо этого, синусовая тахикардия является компонентом постковидного состояния, при котором встречается с частотой до 24% [3]. Именно поэтому предложен особый фенотип постковидного состояния — постковидная тахикардия [4]. В качестве механизмов ее развития предполагается вклад вирусной инфекции и воспалительных реакций, аутоиммунных процессов, в т.ч. затрагивающих компоненты вегетативной нервной системы, дисфункции автономной нервной системы, декондиционирования вследствие длительного постельного режима и иммобилизации, которое может сопровождаться уменьшением массы миокарда левого желудочка и ударного объема [2].

Одним из маркеров поражения миокарда при COVID-19 является повышение N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP). Показано, что увеличение его концентрации связано с повышением риска смерти (отношение шансов (ОШ) 1,28, 95% ДИ: 1,13–1,44) [5]. В качестве возможных механизмов повышения NT-proBNP при COVID-19 предлагаются повреждение миокарда, нейрогуморальная активация, воспаление и сердечно-сосудистое ремоделирование<sup>1</sup>. Помимо этого имеются данные о том, что сама синусовая тахикардия >75 уд./мин связана со значимым повышением уровня NT-proBNP [6].

Известно, что тахикардия >80 уд./мин представляет собой фактор риска развития ССЗ у больных артериальной гипертензией наравне с ожирением и дислипидемией<sup>2</sup>. Наличие синусовой тахикардии у пациентов с COVID-19 сопровождается достоверным увеличением риска смерти (ОШ 1,248; 95% ДИ: 1,038–1,499;  $p=0,018$ ), вероятности применения искусственной вентиляции легких (ОШ 1,451; 95% ДИ: 1,168–1,803;  $p<0,001$ ) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,440; 95% ДИ: 1,166–1,778;  $p<0,001$ ) [7]. Это поднимает вопрос необходимости коррекции данного состояния у пациентов в острой стадии COVID-19 и после перенесенной инфекции.

Рекомендации по лечению нефизиологической синусовой тахикардии предусматривают применение у симптомных пациентов селективного ингибитора  $I_f$ -каналов клеток синоатриального узла — ивабрадина в виде монотерапии или в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) (уровень достоверности доказательств 4, уровень убедительности

рекомендации С) или монотерапии БАБ (уровень достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендации С)<sup>3</sup>. Результаты применения ивабрадина у пациентов с постковидной синусовой тахикардией представлены нами ранее [8], а также в работе Jadhav K, et al. [3]. Авторами продемонстрирована эффективность ивабрадина по сравнению с карведилолом на протяжении 7 сут. лечения в отношении ЧСС и качества жизни пациентов, выписанных из стационара после подтвержденного COVID-19.

В связи с этим целью работы стала оценка динамики концентрации NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших COVID-19, на фоне лечения ивабрадином в монотерапии или в комбинации с БАБ по сравнению с монотерапией БАБ.

## Материал и методы

В рандомизированное сравнительное исследование были включены 90 пациентов, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице № 4 Сеченовского Университета по поводу COVID-19. Критериями включения в исследование были возраст пациента >18 лет, жалобы на сердцебиение, ЧСС >80 уд./мин, согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: дисфункция щитовидной железы, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек (креатинин плазмы крови >132 мкмоль/л), гиперкалиемия >5,0 мммоль/л, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания, беременность, противопоказания/непереносимость к ивабрадину/БАБ.

В ходе исследования выполнено 5 визитов: визит включения (Н0) в день выписки из стационара, визит первой (Н1), четвертой (Н4), двенадцатой (Н12) и двадцать четвертой нед. лечения, или финальный визит (Н24). При включении пациентов в исследование и через 24 нед. наблюдения выполнялось общеклиническое обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию в 12 отведениях, суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру, эхокардиографию и определение уровня NT-proBNP. Наличие тахикардии оценивалось по данным электрокардиографии в 12 отведениях, которое проводилось в утренние часы в положении лежа на спине в комфортной обстановке при комнатной температуре после 5 мин отдыха.

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

При выписке из стационара больные были распределены методом конвертов в отношении 2:1 в две группы:

<sup>1</sup> Abboud A, Januzzi J. Heart Failure Biomarkers in COVID-19. American College Of Cardiology. 2020. Washington, DC 20037: Available at <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/27/09/25/heart-failure-biomarkers-in-covid-19>. (30 Oct 2022).

<sup>2</sup> Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations RCS, 2020. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации РКО, 2020г. [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). (30 Oct 2022).

<sup>3</sup> Клинические рекомендации "Наджелудочковые тахикардии" МЗ РФ/РКО/Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции/Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России 2020. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_NT.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_NT.pdf). (30 Oct 2022).

Таблица 1

## Основные клинические и демографические характеристики групп наблюдения

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, лет	60 [57; 71]	61 [52; 70]	>0,05
Пол муж, n (%)	25 (41,7)	11 (36,7)	>0,05
САД, мм рт.ст.	120 [110; 130]	120 [120; 130]	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	70 [70; 80]	80 [70; 80]	>0,05
ЧСС, уд./мин	91 [85; 92]	92 [85; 93]	>0,05
Фракция выброса, %	62 [58; 63]	62 [61; 63]	>0,05
NT-proBNP, пг/мл	53,24 [35,55; 129,5]	64,7 [45,4; 104,7]	>0,05
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Дислипидемия	32 (53,3)	11 (36,7)	>0,05
Сахарный диабет	22 (36,7)	7 (23,3)	>0,05
Ожирение	32 (53,3)	17 (56,7)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	20 (33,3)	10 (33,3)	>0,05
Хроническая болезнь почек	21 (35,0)	9 (30,0)	>0,05
ХСН	35 (58,3)	18 (60,0)	>0,05
Артериальная гипертензия	52 (86,7)	25 (83,3)	>0,05
Тяжесть COVID-19			
КТ-тяжесть поражения легких, %	40 [35; 45]	35 [28; 45]	>0,05

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Частота достижения максимально рекомендуемых доз БАБ  
в обследованных группах пациентов, n (%)

Степень достижения максимальных доз БАБ, %	Лица, получавшие БАБ в основной группе (n=33)	Контрольная группа (n=30)
50-74	19 (57,6)	16 (53,3)
75-99	11 (33,3)	8 (26,7)
100	3 (9,1)	6 (20)

Примечание: БАБ —  $\beta$ -адреноблокаторы.

основная группа (n=60) и контрольная группа (n=30). Пациенты основной группы для коррекции синусовой тахикардии на протяжении 24 нед. в дополнение к стандартной медикаментозной терапии принимали ивабрадин в начальной дозе 5 мг/сут. (Раеном®, Гедеон Рихтер) в монотерапии; пациенты контрольной группы получали стандартную медикаментозную терапию, включающую БАБ. При недостижении уровня ЧСС <80 уд./мин на последующих визитах Н1 (через 1 нед.), Н4 (через 4 нед.) и Н12 (через 12 нед.) проводилось титрование дозы БАБ и ивабрадина.


Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови на первом и последнем визите (Н0 и Н24) при помощи иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия). Пороговым уровнем повышенной концентрации считали уровень NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные — в виде процентов от общей группы. При сравнении данных использовали критерий Вилкоксона (для зависимых выборок) или критерий Манна-Уитни (для независимых

выборок), при сравнении качественных характеристик — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления связей проводили корреляционный анализ Спирмена. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основные клинические характеристики основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Группы достоверно не различались по тяжести течения COVID-19 и частоте сопутствующих заболеваний. Различия касались только частоты использования БАБ, которые получали все пациенты контрольной группы и 33 пациента (55%) из основной группы, что определялось протоколом исследования. Все пациенты получали БАБ по поводу ССЗ до начала исследования, в т.ч. 53 (83,3%) бисопролол и 10 (16,7%) метопролол тартрат в среднетерапевтических дозах. Помимо этого, все пациенты получали стандартную терапию для коррекции сопутствующей патологии, по частоте применения которой группы не различались.



# И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



## СПИРОНОЛАКТОН Верошпирон

Калийсберегающий диуретик

### 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



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,  
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН№01268/01 от 14.05.2019  
капсулы 50 и 100 мг – ПН№011953/01 от 05.09.2019  
Инструкция по медицинскому применению  
препарата Верошпирон.

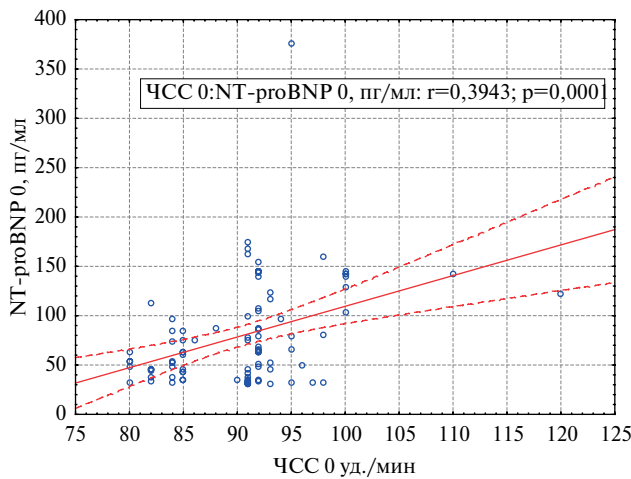


Рис. 1 Корреляционная связь ЧСС с концентрацией NT-proBNP в обследованной группе пациентов с синусовой тахикардией, перенесших COVID-19.

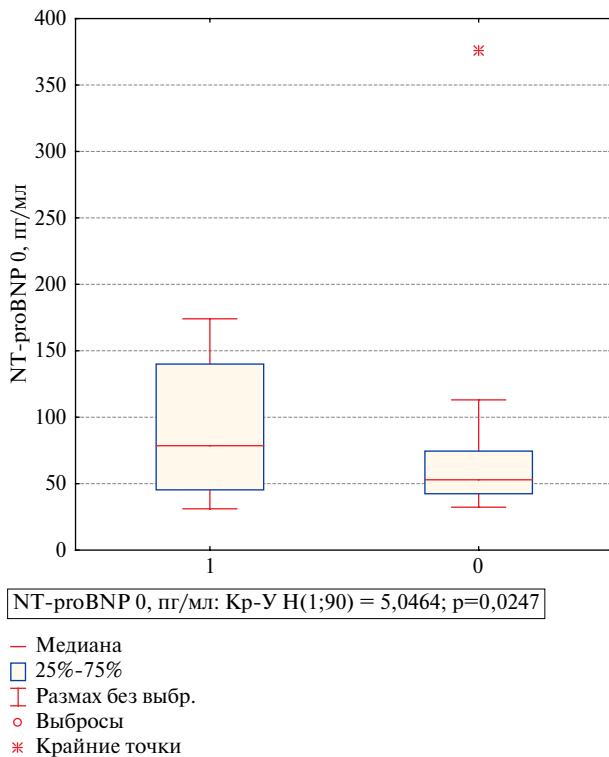


Рис. 2 Уровень NT-proBNP у пациентов с ЧСС >80 (1) и ЧСС <80 уд./мин (0), перенесших COVID-19 ( $p=0,025$ ).

Средний уровень NT-proBNP в обследованной группе ( $n=90$ ) на визите Н0 составил 63,95 [42,46; 104,7] пг/мл, повышенная концентрация >125 пг/мл была выявлена у 11 пациентов в основной группе (18,3%) и у 8 — в контрольной группе (26,6%) ( $p>0,05$ ). Выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и ЧСС ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 1). При этом концентрация NT-proBNP у пациентов с ЧСС >80 уд./мин была достоверно выше, чем у лиц с ЧСС <80 уд./мин

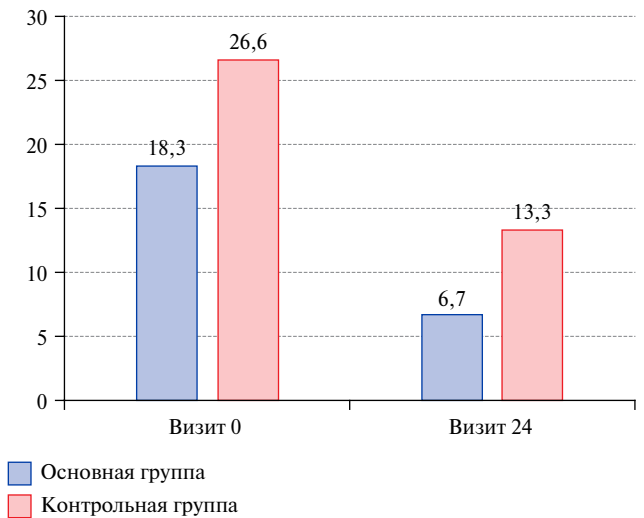


Рис. 3 Динамика доли лиц с повышенным уровнем NT-proBNP >125 пг/мл в течение периода наблюдения в группах сравнения.

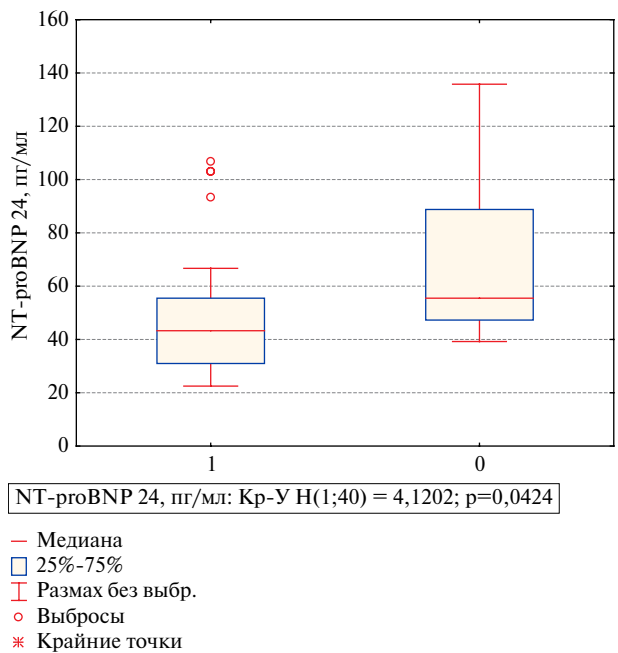


Рис. 4 Уровни NT-proBNP на визите Н24 в подгруппах с недостаточным титрованием БАБ.

Примечание: 1 — основная группа ( $n=30$ ), 0 — контрольная группа ( $n=24$ ).

(рисунок 2). Достоверные связи концентрации NT-proBNP с тяжестью COVID-19 и величиной фракции выброса левого желудочка отсутствовали. Концентрации NT-proBNP в основной и контрольной группах на визите Н0 достоверно не различались (таблица 1).

Начальная доза ивабрадина в основной группе составляла 5 мг/сут. Увеличение дозы ивабрадина потребовалось у 25 (41,7%) пациентов. На Н1 средняя доза ивабрадина составила 6,14 мг, на

Таблица 3

ЧСС и концентрация NT-proBNP в основной и контрольной группах на визите Н24

	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
ЧСС, уд./мин	68 [66; 72]	72 [64; 75]	p=0,035
NT-proBNP, пг/мл	35,1 [31,6; 76,8]	49,4 [27,1; 55,5]	p>0,05

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 4

Уровни NT-proBNP и ЧСС на визите Н24 в подгруппах с недостаточным титрованием БАБ

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=24)	p
ЧСС, уд./мин	68 [66; 75]	72 [66; 75]	0,028
NT-proBNP, пг/мл	43,3 [31,0; 55,5]	55,5 [47,3; 88,8]	0,042

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Н4 — 6,9 мг, на Н12 — 6,98 мг, на Н24 — 6,98 мг. Распределение среднесуточных дозировок на визите Н24 составило: 5 мг/сут. у 35 (58,3%) пациентов, 7,5 мг/сут. — у 4 (6,7%) и 10 мг/сут. — у 21 (35%). Повышения дозы БАБ в основной группе не потребовалось. Титрование дозы БАБ в контрольной группе проведено у 10 (33,3%) человек. Пациенты, получавшие БАБ, были разделены на визите Н24 по принципу достижения максимально рекомендуемых доз (бисопролол 10 мг/сут., метопролол тартрат 200 мг/сут.) на подгруппы с достижением и недостижением этих доз (таблица 2). Достоверные различия между обследованными группами по этому показателю отсутствовали ( $p>0,05$ ).

На фоне проводимого лечения отмечено достоверное снижение ЧСС и концентрации NT-proBNP в обеих группах ( $p<0,05$ ). Средний уровень NT-proBNP в обследованной группе ( $n=90$ ) на визите Н24 составил 43,75 [27,31; 70,15] пг/мл. Результаты ЧСС и уровня NT-proBNP в группах сравнения на визите Н24 представлены в таблице 3. Помимо снижения абсолютных значений концентрации NT-proBNP в обеих группах отмечено достоверное снижение доли лиц с повышенным уровнем NT-proBNP (рисунок 3). Достоверных межгрупповых различий на визите Н24 выявлено не было ( $\chi^2=0,146$   $p=0,703$ ).

Проанализированы величина ЧСС и уровень NT-proBNP на визите Н24 в подгруппе пациентов с недостигнутой максимально рекомендуемой дозой БАБ (таблица 4). Различия ЧСС и уровня NT-proBNP между группами сравнения оказались статистически значимы (рисунок 4).

Все пациенты обеих групп завершили участие в исследовании, пройдя визит Н24. Серьезные нежелательные явления отсутствовали в обеих группах.

## Обсуждение

В настоящей работе показана достоверная связь концентрации NT-proBNP с ЧСС у пациентов с синусовой тахикардией, выписанных из стационара, в котором они находились по поводу COVID-19. Эти данные согласуются с крупномасштабным исследованием Cao R, et al., проведенном в Китае и проанализировавшем данные 1567 пациентов (средний возраст 61 год). Авторами было показано увеличение уровня NT-proBNP у пациентов с ЧСС в покое  $\geq 75$  уд./мин. При этом наиболее сильная связь выявлена среди лиц старшей возрастной группы ( $>60$  лет): коэффициент корреляции 1,28, 95% ДИ: 0,49-2,36 ( $p=0,031$ ) [6].

В качестве одного из потенциальных механизмов тахикардии при COVID-19 рассматривается гиперактивность симпатической нервной системы. В регистр Romero-Sánchez CM, et al. [9] был включен 841 пациент, госпитализированный по поводу COVID-19 в Испании. Из них нарушение функции вегетативной нервной системы (дисавтономия) было выявлено в 2,5% случаев и, наравне с другими неврологическими проявлениями, наиболее часто служило причиной неблагоприятного исхода заболевания.

В настоящем исследовании выявлено сопоставимое снижение ЧСС и уровня NT-proBNP в обеих группах сравнения: на фоне терапии ивабрадином и БАБ. Данные о снижении NT-proBNP у пациентов, получающих ивабрадин, продемонстрированы в ряде исследований. В работе Dogheim GM, et al. оценена динамика ЧСС, уровней NT-proBNP и неоптерина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших либо ивабрадин в сочетании со стандартной терапией, включавшей рамиприл, бисопролол, спиронолактон, фуросемид и аторвастатин, либо стандартную тера-

пию с плацебо. Показано, что в группе ивабрадина было достигнуто большее снижение ЧСС и концентраций биомаркеров по сравнению с группой стандартной терапии. Помимо этого, авторами выявлена аналогичная нашей корреляционная связь между ЧСС и NT-proBNP ( $r=0,475$ ,  $p<0,005$ ) [10].

Еще в одном крупном исследовании с участием 1956 пациентов с ХСН протестировано влияние ивабрадина на ЧСС, качество жизни и уровень NT-proBNP [11]. В исследовании проведено сравнение результатов лечения пациентов с использованием стандартной схемы, включавшей БАБ в 77,8%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II в 83%, диуретики в 61%, антагонисты минералокортикоидов в 18% и сердечные гликозиды в 8%, со схемой, включавшей помимо этого ивабрадин. Показано, что добавление к стандартному лечению ивабрадина способствовало улучшению качества жизни, снижало ЧСС и уровень NT-proBNP через 4 мес. наблюдения [11].

Нами показано, что в подгруппе с невозможностью увеличения дозы БАБ из-за чрезмерного снижения артериального давления (АД), что продемонстрировано в опубликованной ранее работе [8], у лиц, дополнительно получавших ивабрадин, достигнуто достоверно более выраженное снижение ЧСС и уровня NT-proBNP. Это свидетельствует о том, что ивабрадин позволяет достичь достоверно более значимого эффекта без влияния на уровень АД.

С полученными данными согласуются результаты ряда исследований эффективности ивабрадина при синусовой тахикардии. В работе Ptaszynski P, et al. на небольшой выборке пациентов с резистентной неадекватной синусовой тахикардией на фоне БАБ или верапамила было показано, что при перекрестном применении метопролола и ивабрадина отмечается сопоставимое снижение ЧСС. Тем не менее, авторами отмечена лучшая переносимость ивабрадина ввиду отсутствия при его приеме гипотонических реакций [12]. Еще в одной работе показана эффективность ивабрадина по сравнению с БАБ и антагонистами кальция в лечении неадекватной синусовой тахикардии [13].

## Литература/References

1. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
2. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):256-62.

Синергизм ивабрадина с БАБ в сравнении с монотерапией БАБ показан на примере пациентов с ХСН. Через 4 мес. наблюдения ЧСС, тяжесть симптомов и уровень NT-proBNP оказались достоверно ниже, а фракция выброса левого желудочка достоверно выше в группе комбинированной терапии [14]. В качестве клинического случая описано наблюдение пациента с ХСН, у которого не было возможности оттитровать дозу БАБ вследствие низкого АД. Назначение ивабрадина способствовало снижению ЧСС, улучшению сердечного выброса, что позволило оттитровать дозу карведилола [15].

Полностью аналогичных нашему исследованию, в которых проводилось бы сопоставление ивабрадина с БАБ в лечении постковидной тахикардии и влияния на уровень NT-proBNP, не проводилось. Тем не менее, преимущество ивабрадина перед БАБ карведилолом у пациентов с постковидной тахикардией продемонстрировано в работе Jadhav K и Jariwala P. Авторами показано, что в группе, получавшей ивабрадин, степень снижения ЧСС достоверно больше, чем в группе карведилола (31,51 vs 18,2%, соответственно), что сопровождалось уменьшением сердцебиения у достоверно большего количества пациентов (91,67 vs 66,67%, соответственно) [3]. К ограничениям этого исследования следует отнести его небольшую продолжительность (7 дней), отсутствие титрования доз используемых препаратов и небольшие размеры выборки (по 12 человек в каждой группе), что было преодолено в настоящем исследовании. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейших более глобальных исследований в данной области.

## Заключение

Показано, что терапия ивабрадином и БАБ способствует снижению уровня NT-proBNP на фоне уменьшения ЧСС, причем ивабрадин позволяет достичь более выраженного снижения ЧСС и уровня NT-proBNP у пациентов при невозможности достичь максимально рекомендуемых доз БАБ.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Геден Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

- (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И. и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(2):256-62. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-08.
3. Jadhav K, Jariwala P. 'Ivabradin' versus 'Carvedilol' in the management of Post-COVID-19 palpitation with sinus tachycardia. Indian Heart J. 2020;72:S33. doi:10.1016/j.ihj.2020.11.092.
4. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. Am J Med. 2021;134(12):1451-6. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.004.

5. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):456-64. doi:10.1002/ehf.2095.
6. Cao R, Bai Y, Xu R, et al. Association between resting heart rate and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a community-based population study in Beijing. *Clin Interv Aging.* 2014;10:55-60. doi:10.2147/CIA.S66971.
7. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзимова А. И., Брагина А. Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(6):825-30. doi:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
8. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Comparative efficacy of ivabradine and beta-blockers in the treatment of tachycardia in patients after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(7):3330. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзимова А. И. и др. Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(7):3330. doi:10.15829/1728-8800-2022-3330.
9. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-70. doi:10.1212/WNL.0000000000009937.
10. Dogheim GM, Khairat I, Omran GA, et al. Clinical comparative study assessing the effect of ivabradine on neopterin and NT-Pro BNP against standard treatment in chronic heart failure patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78:943-54. doi:10.1007/s00228-022-03290-6.
11. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther.* 2014;31(9):961-74. doi:10.1007/s12325-014-0147-3.
12. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace.* 2013;15(1):116-21. doi:10.1093/europace/eus204.
13. Calò L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1318-23. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.034.
14. Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalized with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHICAHF): A randomized study. *Int J Cardiol.* 2016;217:7-11. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.136.
15. Hori M, Imamura T, Nakamura M, et al. Implication of Ivabradine in Up-titrating Beta-blocker in a Patient with Advanced Heart Failure. *Intern Med.* 2021;60(6):897-900. doi:10.2169/internalmedicine.6061-20.

# Опыт применения фокусного ультразвукового исследования легких в практике врача анестезиолога-реаниматолога

Корсунский Д. В.<sup>1</sup>, Утина Т. Г.<sup>1</sup>, Джигоева О. Н.<sup>1,2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Оперативные вмешательства, сопровождающиеся пункцией подключичной вены, ассоциированы с риском развития пневмоторакса. Своевременное выявление данного состояния снижает риск развития вторичных осложнений. Эффективным и перспективным методом раннего выявления пневмоторакса является ультразвуковое исследование (УЗИ) легких.

**Цель.** Оценить рутинное использование прикроватного фокусного УЗИ легких в раннем послеоперационном периоде у пациентов после хирургических вмешательств, сопровождающихся пункцией подключичной вены.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 304 историй болезни пациентов после хирургических вмешательств, сопровождавшихся пункцией подключичной вены. Пациентам проводилась аускультация легких, УЗИ легких по протоколу BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) через 1 и 6 ч после оперативного вмешательства, либо внепланово при снижении сатурации <90%, появлении одышки и/или боли в грудной клетке. При выявлении признаков пневмоторакса пациентам проводилось экстренное рентгенологическое исследование грудной клетки, плановая рентгенография выполнялась через 1 сут. после вмешательства.

**Результаты.** Проанализированы 304 истории болезни, УЗИ легких проведено 187 (61,5%) мужчинам и 117 (38,5%) женщинам. У 8 (2,63%) пациентов через 1 ч после оперативного вмешательства был выявлен А-профиль легкого без скопления листков плевры. У 3 (0,99%) пациентов отмечалось аускультативное ослабление дыхания, жалобы на дискомфорт и болевые ощущения при вдохе

отмечали 5 (1,64%) пациентов. У всех 8 пациентов диагноз был подтвержден рентгенологически. У 5 (1,64%) пациентов выявлен "малый пневмоторакс", не требовавший дренирования, 3 пациентам было выполнено дренирование плевральной полости.

**Заключение.** Фокусное УЗИ легких с использованием протокола BLUE значительно улучшает профиль безопасности пациентов после пункции подключичной вены, обеспечивая высокие уровни чувствительности и специфичности при выявлении пневмоторакса.

**Ключевые слова:** пневмоторакс, ультразвуковое исследование легких, протокол BLUE, пункция подключичной вены, подключичная вена, осложнение.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 01/11/2022

Рецензия получена 01/11/2022

Принята к публикации 03/11/2022



**Для цитирования:** Корсунский Д. В., Утина Т. Г., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Опыт применения фокусного ультразвукового исследования легких в практике врача анестезиолога-реаниматолога. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3463. doi:10.15829/1728-8800-2022-3463. EDN ETBGWB

## Experience in the use of focused lung ultrasound in the intensive care practice

Korsunsky D. V.<sup>1</sup>, Utina T. G.<sup>1</sup>, Dzhiyeva O. N.<sup>1,2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Surgical interventions, accompanied by a subclavian vein cannulation, are associated with the risk of pneumothorax. Timely detection of this condition reduces the risk of secondary complications. An effective and promising method for the early detection of pneumothorax is lung ultrasound.

**Aim.** To evaluate the routine bedside use of focused lung ultrasound in the early postoperative period in patients after surgical interventions accompanied by subclavian vein cannulation.

**Material and methods.** This retrospective analysis of 304 case records of patients after surgical interventions accompanied by sub-

clavian vein cannulation was carried out. Patients underwent lung auscultation, lung ultrasound according to the Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) protocol 1 and 6 hours after surgery, or unscheduled with a saturation decrease <90%, the appearance of shortness of breath and/or chest pain. When pneumothorax signs were detected, patients underwent an emergency chest x-ray, and an elective x-ray was performed 1 day after the intervention.

**Results.** 304 case records were analyzed, lung ultrasound was performed in 187 (61,5%) men and 117 (38,5%) women. In 8 (2,63%)

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kors.dimitry@gmail.com

[Корсунский Д. В.\* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Утина Т. Г. — врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-9210-416X, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

patients, 1 hour after surgery, an A-profile without lung sliding was detected. In 3 (0,99%) patients, auscultatory breathing weakening was noted, complaints of discomfort and pain during inspiration were noted by 5 (1,64%) patients. In all 8 patients, the diagnosis was confirmed by x-ray. In 5 (1,64%) patients, a mild pneumothorax was detected, which did not require drainage, while 3 patients underwent pleural drainage.

**Conclusion.** Focused lung ultrasound using the BLUE protocol significantly improves the safety profile of patients after subclavian vein puncture, providing high levels of sensitivity and specificity in detecting pneumothorax.

**Keywords:** pneumothorax, lung ultrasound, BLUE protocol, subclavian vein puncture, subclavian vein, complication.

**Relationships and Activities:** none.

Korsunsky D. V.\* ORCID: 0000-0003-0306-6139, Utina T. G. ORCID: 0000-0002-9210-416X, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: kors.dimitry@gmail.com

**Received:** 01/11-2022

**Revision Received:** 01/11-2022

**Accepted:** 03/11-2022

**For citation:** Korsunsky D. V., Utina T. G., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Experience in the use of focused lung ultrasound in the intensive care practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3463. doi:10.15829/1728-8800-2022-3463. EDN ETBGWB

УЗ — ультразвуковой, УЗИ — ультразвуковое исследование, BLUE — Bedside Lung Ultrasound in Emergency.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Прикроватные фокусные протоколы ультразвукового исследования (УЗИ) имеют большую диагностическую ценность, позволяя отвечать на бинарные вопросы о состоянии пациента "здесь и сейчас".
- Оперативные вмешательства, сопровождающиеся пункцией подключичной вены, сопряжены с риском развития пневмоторакса.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Рутинное использование прикроватного УЗИ легких у пациентов после пункции подключичной вены способствует раннему выявлению пневмоторакса.
- Прикроватное УЗИ легких по протоколу BLUE показало высокие уровни чувствительности и специфичности при выявлении пневмоторакса в раннем послеоперационном периоде.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Bedside focused ultrasound is of great diagnostic value, allowing you to answer binary questions about the patient's state of "here and now".
- Surgical interventions, accompanied by a subclavian vein puncture, are associated with the risk of pneumothorax.

#### What might this study add?

- Routine use of bedside lung ultrasound in patients after subclavian vein puncture facilitates early detection of pneumothorax.
- BLUE bedside lung ultrasound showed high levels of sensitivity and specificity in detecting pneumothorax in the early postoperative period.

## Введение

В последние годы с появлением широкого ассортимента портативных ультразвуковых (УЗ) систем и мобильных УЗ датчиков, работающих со смартфоном, ультразвуковые исследования (УЗИ) становятся более доступными для специалистов клинических дисциплин и активно внедряются в повседневную практику. Также следует принять во внимание, что современное состояние медицины, особенно в период пандемии, требует быстрого принятия решений и сокращения временных затрат на транспортировку пациента [1].

Наибольшую диагностическую ценность представляют фокусные протоколы прикроватного УЗИ. Сочетание минимальных временных затрат, точности, простоты, удобства и воспроизводи-

сти позволяет врачу быстро получать ответы на бинарные вопросы о состоянии систем органов и принимать клинические решения "здесь и сейчас" [2].

Рациональное использование диагностических возможностей у постели пациента обеспечивает значимое улучшение качества медицинской помощи: минимизирует время выявления патологических состояний в urgentных ситуациях, оптимизирует нагрузку на отделения УЗ и функциональной диагностики, предоставляет лечащим врачам дополнительные сведения для решения сложных клинических задач.

Одним из основных осложнений пункции подключичной вены является развитие пневмоторакса, однако при отсутствии ярко выраженных

клинических проявлений диагностика данного состояния оказывается несвоевременной, что повышает риски инфекционных и дыхательных осложнений. Фокусное прикроватное УЗИ дает возможность выявлять данное осложнение в максимально ранние сроки после пункции подключичной вены.

Цель исследования — оценить рутинное использование прикроватного фокусного УЗИ легких в раннем послеоперационном периоде у пациентов после хирургических вмешательств, сопровождающихся пункцией подключичной вены.

## Материал и методы

Ретроспективный анализ данных проведен на базе отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ "НМИЦ ТМП" Минздрава России.

Проанализированы данные истории болезни за период 01.03.21-01.02.22гг пациентов после хирургических вмешательств, сопровождавшихся пункцией подключичной вены, которым в послеоперационном периоде проводились аускультация легких и 2-кратное УЗИ врачами анестезиологами-реаниматологами по протоколу BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) через 1 и 6 ч после проведенного оперативного вмешательства либо при снижении сатурации <90%, появлении жалоб на одышку и/или боль в грудной клетке. При выявлении А-профиля легкого без признаков скопления плевры в первом исследовании, повторный скрининг не проводили, пациенту выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции на глубине вдоха и на выдохе с целью подтверждения диагноза. При гладком течении послеоперационного периода рентгенографию грудной клетки выполняли в плановом порядке через 1 сут. после вмешательства.

УЗ обследование пациентов проводили с использованием компактной переносной УЗ диагностической системы фирмы General Electric, модель — LOGIQ V2. Для проведения УЗИ легких применялся линейный широкополосный, мультчастотный датчик с диапазоном частот 4,0-13,0 МГц.

Статистический анализ данных проведен при помощи пакета программного обеспечения SPSS Statistics 21. Для проверки распределения на "нормальность" использовали одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для количественных переменных, распределенных нормально, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные данные представлены абсолютными значениями и процентным соотношением.

### Критерии включения:

- истории болезни пациентов, которым проведены хирургические вмешательства, сопровождающиеся пункцией подключичной вены;
- фокусное прикроватное УЗИ легких по протоколу BLUE.

### Критерии не включения:

- истории болезни пациентов с пневмотораксом, выявленным интраоперационно и подтвержденным рентгенологически при проведении хирургических вмешательств, сопровождавшихся пункцией подключичной вены.

## Результаты

В соответствии с критериями включения были проанализированы 304 истории болезни пациентов, перенесших хирургические вмешательства, сопровождавшиеся пункцией подключичной вены, которым в раннем послеоперационном периоде проводили УЗИ по протоколу BLUE. Проанализированы истории болезни 187 (61,5%) мужчин и 117 женщин (38,5%). Средний возраст составил  $64,5 \pm 13,5$  года.

У 8 (2,63%) пациентов через 1 ч после оперативного вмешательства были выявлены УЗ критерии пневмоторакса с ипсилатеральной стороны от катетеризированной подключичной вены. Однако из них лишь у 3 (0,99%) пациентов отмечалось аускультативное ослабление дыхания со стороны выявленного пневмоторакса. Жалобы на дискомфорт и болевые ощущения при вдохе отмечали 5 (1,64%) пациентов. Одышки и десатурации выявлено не было.

У всех 8 пациентов диагноз был подтвержден рентгенологически. У 5 (1,64%) пациентов выявлен "малый пневмоторакс", не требовавший дренирования, 3 пациентам было выполнено дренирование плевральной полости в "пассивном" режиме с удовлетворительным эффектом и полным расправлением ткани легкого в течение сут. после процедуры.

Эпизоды первичного выявления пневмоторакса через 6 ч после операции не отмечались, при контрольной рентгенографии через сут. после операции сепарация листков плевры также не выявлялась.

## Обсуждение

Одним из эффективных методов при проведении фокусного УЗИ легких является протокол BLUE, позволяющий с точностью 90,31% диагностировать большинство неотложных патологических состояний дыхательной системы [3].

Протокол создан в 2008г доктором Lichtenstein D в качестве алгоритма ургентной сонографии легких для использования специалистами нерентгенологических специальностей в неотложных ситуациях.

Протокол основывается на двух базовых принципах:

- при всех патологических состояниях дыхательной системы вовлекается плевральная линия, что является максимально удобным при УЗ диагностике;
- каждая патология имеет свой характерный и уникальный УЗ профиль (нормальное легкое, пневмоторакс, отек легких, эмболия легочной артерии, альвеолярная консолидация, плевральный выпот, острая бронхообструкция).

Исследование проводится в стандартных BLUE-точках и охватывает переднюю, латеральную и заднюю зоны грудной клетки с двух сторон (рисунок 1).



Рис. 1 Определение BLUE-точек передней поверхности грудной клетки.

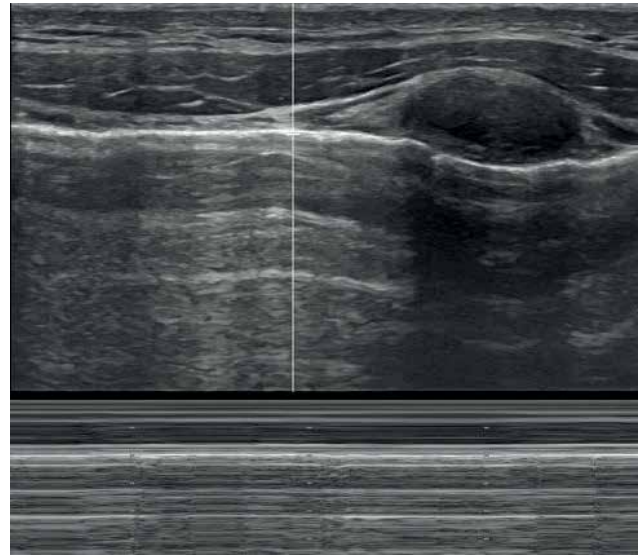


Рис. 2 УЗ профиль пневмоторакса, в М-режиме определяется признак "штрихкод".

Диагностика пневмоторакса основывается на выявлении А-профиля легкого на основании следующих критериев сепарации листков плевры:

- отсутствие "скольжения легкого" в В-режиме,
- отсутствие вертикальных артефактов в В-режиме,
- наличие множественных горизонтальных артефактов в В-режиме,
- признак "barcode" (штрихкод) в М-режиме (рисунок 2) [4].

Однако ведущим критерием является именно отсутствие "скольжения легкого", т.к. при пневмотораксе листки плевры разделены воздухом и трение между ними отсутствует.

Обращает на себя внимание низкая чувствительность аускультации легких при выявлении "малых" пневмотораксов. В то же время, при анализе историй болезни 304 пациентов с повышенным риском развития пневмоторакса УЗ диагностика по протоколу BLUE показала 100%-ную чувствительность и специфичность в отношении выявления воздуха в плевральной полости. Ложноположительных и ложноотрицательных результатов УЗИ отмечено не было.

Полученные результаты соответствуют данным клинических рекомендаций, согласно которым чувствительность обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции в выявлении раннего пневмоторакса является низкой и составляет 40-70%. В случае использования УЗ контроля чувствительность значимо выше — 79-92% [5]. По данным некоторых исследований чувствительность УЗИ легких при выявлении "скрытых" пневмотораксов возрастает до 90,32% с прогностической значимостью 96,55% [6].

По данным мировой литературы вероятность развития пневмоторакса после пункции подключичной вены варьируется от 0,85 до 3% [5, 7]. Hasan F, et al. (2022) сообщают, что при исследовании осложнений после имплантации кардиостимуляторов у 201 пациента с пункцией подключичной вены под УЗ контролем частота развития пневмотораксов составила 1% [8]. Представленные данные являются сопоставимыми с результатами настоящего исследования. Данных за оператор-зависимость метода получено не было.

## Заключение

При проведении хирургических вмешательств, сопровождающихся пункцией подключичной вены у 2,63% пациентов выявлен пневмоторакс, однако лишь в 0,99% случаев потребовалось хирургическое вмешательство — дренирование плевральной полости.

Фокусное УЗИ легких с использованием протокола BLUE показало высокие уровни чувствительности и специфичности, что дает основание считать данный метод крайне перспективным и обязательным при обследовании пациентов после пункции подключичной вены. Очевидны преимущества внедрения данного метода в рутинную практику отделений анестезиологии-реанимации с целью улучшения профиля безопасности проводимых оперативных вмешательств и уменьшения временных промежутков при выявлении жизнеугрожающих состояний.

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

## Литература/References

1. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. Clin Radiol. 2020;75(9):710.e1-e4. doi:10.1016/j.crad.2020.05.001.
2. Mareev YuV, Dzhioeva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound in the practice of a cardiologist. Russian agreement document. Kardiologiya. 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю.В., Джиоева О.Н., Зоря О.Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021;61(11):4-23. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1812.
3. Patel CJ, Bhatt HB, Parikh SN, et al. Bedside Lung Ultrasound in Emergency Protocol as a Diagnostic Tool in Patients of Acute Respiratory Distress Presenting to Emergency Department. J Emerg Trauma Shock. 2018;11(2):125-9. doi:10.4103/JETS.JETS\_21\_17.
4. Choi JU, Alharthy A, Karakitsos D, et al. Lung Ultrasound in Critical Care and Trauma. In: Feletti F, Malta B, Aliverti A. (eds) Thoracic Ultrasound and Integrated Imaging. Springer, Cham. 2020;175-80. ISBN: 978-3-319-93055-8. doi:10.1007/978-3-319-93055-8\_11.
5. Sumin SA, Kuzkov VV, Gorbachev VI, et al. Recommendations for catheterization of the subclavian and other central veins. Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov. 2020;1:7-18. (In Russ.) Сумин С.А., Кузьков В.В., Горбачев В.И. и др. Рекомендации по проведению катетеризации подключичной и других центральных вен. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:7-18. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-7-181.
6. Ezzat HR, Elkahwagy MS, Eltomey MA, et al. Evaluation of the role of bedside ultrasonography in the detection of traumatic occult pneumothorax. J of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;26(2):146-50. doi:10.1016/j.jescts.2018.04.004.
7. Kim YJ, Ma S, Yoon HK, et al. Supraclavicular versus infraclavicular approach for ultrasound-guided right subclavian venous catheterisation: a randomised controlled non-inferiority trial. Anaesthesia. 2022;77(1):59-65. doi:10.1111/anae.15525.
8. Hasan F, Nedios S, Karosiene Z, et al. Perioperative complications after pacemaker implantation: higher complication rates with subclavian vein puncture than with cephalic vein cutdown. J Interv Card Electrophysiol. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01135-x.

# Система цифрового машинного распознавания, извлечения и структурирования медицинских данных с формированием облачной электронной медицинской карты

Комков А. А.<sup>1,2</sup>, Мазаев В. П.<sup>1</sup>, Рязанова С. В.<sup>1</sup>, Кобак А. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ "ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ". Москва; <sup>3</sup>ООО "Кобак Лаб". Санкт-Петербург, Россия

Применение доступных систем для получения структурированных данных из первичной медицинской информации основывается на использовании различных технологий, в т.ч. на основе цифрового машинного преобразования первичных данных для формирования электронных медицинских карт. Цель работы — изложить структуру и пользу от применения медицинской информационной системы (МИС) RuPatient, созданной для автоматизации работы с медицинскими данными, цифрового машинного распознавания и построения алгоритма общения с пациентами. Созданная МИС RuPatient автоматизирует обработку медицинских документов с использованием оцифровки изображений и оптического распознавания символов и формированием базы данных. Разработанный программный код, объединяющий модули в единый веб-сервис, имеет регистрацию в виде интеллектуальной собственности. Веб-сервис представляет собой клиент-серверное приложение с возможностью доступа к интерфейсу через браузер со смартфона, планшета, ноутбука, персонального компьютера. Сервис содержит интерфейсную часть (Frontend), функциональную часть, с возможностью расширения отдельными модулями (Backend), и базы данных для хранения сведений о пациентах с регистрацией контактов. Разработанный сервис обеспечивает стандартизацию и цифровизацию документов при посещении пациентом врача (личный осмотр) и представляет собой инструмент для удобного дистанционного общения пациента с врачом через встроенный чат. Медицинская информационная система RuPatient

служит удобным инструментом для стандартизации медицинской информации в электронном формате и предназначена для помощи врачу и пациенту в организации лечебного и профилактического взаимодействия.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, машинное обучение, обработка данных, автоматизация, здравоохранение, медицина, RuPatient, медицинская информационная система, оптическое распознавание текста, облачная электронная медицинская карта.

**Отношения и деятельность.** Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание АААА-А20-120013090084-6).

Поступила 15/11-2022

Рецензия получена 18/11-2022

Принята к публикации 18/11-2022



**Для цитирования:** Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А. Система цифрового машинного распознавания, извлечения и структурирования медицинских данных с формированием облачной электронной медицинской карты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3482. doi:10.15829/1728-8800-2022-3482. EDN SQLMWN

## System for digital character recognition, extraction and structuring of medical data with the formation of a cloud-based electronic health records

Komkov A. A.<sup>1,2</sup>, Mazaev V. P.<sup>1</sup>, Ryazanova S. V.<sup>1</sup>, Kobak A. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67. Moscow;

<sup>3</sup>ООО Kobak Lab. Saint-Petersburg, Russia

The use of available systems for obtaining structured data from primary medical information is based on the use of various technologies, including digital transformation of primary data for the formation of electronic health records. The purpose of the work was to outline the structure and benefits of using the RuPatient electronic health record (EHR), created to automate the work with medical data, digital character recognition and building an algorithm for communicating with patients. The created RuPatient EHR automates the processing of medical documents using image digitization and optical character

recognition and the formation of a database. The developed program code that combines modules into a single web service is registered as intellectual property. The web service is a client-server application with the ability to access the interface through a browser from a smartphone, tablet, laptop, and personal computer. The service contains an interface part (Frontend), a functional part, with the possibility of expanding with separate modules (Backend), and databases for storing information about patients. The developed service provides standardization and digitalization of documents of

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: artemkomkov@gmail.com

[Комков А. А.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по РЭВДиЛ, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7159-1790, Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296, Рязанова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6776-0694, Кобак А. А. — главный разработчик, ORCID: 0000-0002-9010-4780].

patient-doctor visits and is a tool for convenient remote communication between a patient and a doctor via the built-in chat. The RuPatient EHR serves as a convenient tool for standardizing medical information in digital form and is designed to help the doctor and the patient in organizing treatment and preventive interaction.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, data processing, automation, healthcare, medicine, RuPatient, electronic health record, optical character recognition, cloud-based electronic medical record.

**Relationships and Activities.** The source of funding is the federal budget (state task AAAA20-120013090084-6).

Komkov A. A.\* ORCID: 0000-0001-7159-1790, Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296, Ryazanova S. V. ORCID: 0000-0001-6776-0694, Kobak A. A. ORCID: 0000-0002-9010-4780.

\*Corresponding author:  
artemkomkov@gmail.com

**Received:** 15/11-2022

**Revision Received:** 18/11-2022

**Accepted:** 18/11-2022

**For citation:** Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Kobak A. A. System for digital character recognition, extraction and structuring of medical data with the formation of a cloud-based electronic health records. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3482. doi:10.15829/1728-8800-2022-3482. EDN SQLMWN

БД — база данных, МИС — медицинская информационная система, ЭМК — электронная медицинская карта.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Медицинская информационная система RuPatient создана для автоматизации работы с медицинскими данными, цифрового машинного распознавания и построения алгоритма общения с пациентами.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Сервис содержит интерфейсную часть (Frontend), функциональную часть, с возможностью расширения отдельными модулями (Backend), и базу данных для хранения сведений о пациентах с регистрацией контактов.
- Frontend-часть доступна через интернет браузер и представлена в виде сайта с веб-страницами.
- После личного посещения пациента общение с врачом возможно продолжить дистанционно при помощи встроенного чата.

### Key messages

#### What is known already about the subject?

- The RuPatient electronic health record was created to automate the work with medical data, digital machine recognition and building an algorithm for communicating with patients.

#### What might this study add?

- The service contains an interface part (Frontend), a functional part, with the possibility of expanding with separate modules (Backend), and a database for storing information about patients.
- The frontend part is accessible through an Internet browser and is presented as a site with web pages.
- After a personal visit to the patient, communication with the doctor can be continued remotely using the built-in chat.

## Введение

Применение доступных систем для получения структурированных данных из первичной медицинской информации основывается на использовании различных технологий, в т.ч. цифрового машинного преобразования первичных данных для формирования электронных медицинских карт (ЭМК).

Цель — изложить структуру и пользу от применения медицинской информационной системы (МИС) RuPatient, созданной для автоматизации работы с медицинскими данными, цифрового машинного распознавания и построением алгоритма общения с пациентами.

## Общая характеристика и техническое исполнение сервиса МИС RuPatient

На основе разработанного прототипа МИС RuPatient создан сервис [1], который автоматизирует обработку медицинских документов с использованием оцифровки изображений и оптического

распознавания символов и формированием базы данных (БД). Разработанный программный код, объединяющий модули в единый веб-сервис, зарегистрирован в виде интеллектуальной собственности<sup>1,2</sup>.

### Архитектурное решение сервиса

Веб-сервис представляет собой клиент-серверное приложение с возможностью доступа к интерфейсу через браузер со следующих устройств:

- смартфон,
- планшет,

<sup>1</sup> Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В. и др. Государственная регистрация программы для ЭВМ "Медицинская информационная система RuPatient в формате веб-интерфейса" № 2021664147. Россия; 2021.

<sup>2</sup> Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В. и др. Государственная регистрация программы для ЭВМ "Медицинская информационная система RuPatient. Система интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам" № 2021664092. Россия; 2021.

- ноутбук,
- персональный компьютер.

Сервис содержит интерфейсную часть (Frontend), функциональную часть, с возможностью расширения отдельными модулями (Backend), и базу данных (БД) для хранения сведений о пациентах с регистрацией контактов.

Программный код хранится и выполняется на облачном сервере со статичным IP. Пользователи имеют доступ к сервису по персональному логину и паролю.

Общая архитектура сервиса приведена на рисунке 1.

Готовый сервис представляет из себя набор программного обеспечения, состоящего из серверной и клиентской части.

Доступ к сервису предоставляется из браузера, установленного на устройстве клиента. Сервис поддерживает следующие версии браузеров:

- Edge >18;
- Firefox >40;
- Chrome >14;
- Safari >12;
- Opera >40;
- iOS Safari >13;
- Chrome for Android >40.

Серверная часть сервиса реализуется на языке PHP версии 8.1.

В качестве Backend фреймворка используется Symfony версии 6.1.

На сервер устанавливается операционная система Ubuntu версии 18.04.

В качестве менеджера процессов используется PHP-fpm.

В качестве веб-сервера используется NGINX.

В качестве БД используется MySQL версии 5.8.

Backend предоставляет REST API, через которое с ним взаимодействует клиентская часть сервиса. В качестве способа передачи данных используются HTTP запросы, данные передаются в формате JSON.

Клиентская часть сервиса реализуется при помощи фреймворка ReactJS версии 18 и стандарта ECMAScript 9.

Взаимодействие с сервером реализуется при помощи асинхронных запросов к API.

Для сборки клиентской часть веб-сервиса используется WebPack версии 4.4\*

Frontend-часть доступна через интернет браузер и представлена в виде сайта с веб-страницами, описанными ниже.

## Веб-страницы (интерфейс)

### Страница "авторизация"

Данная страница позволяет произвести вход на основе логина и пароля следующим видам пользователей:

- медработник,
- пациент.

После входа для пользователя открывается доступ к остальным страницам веб-сервиса:

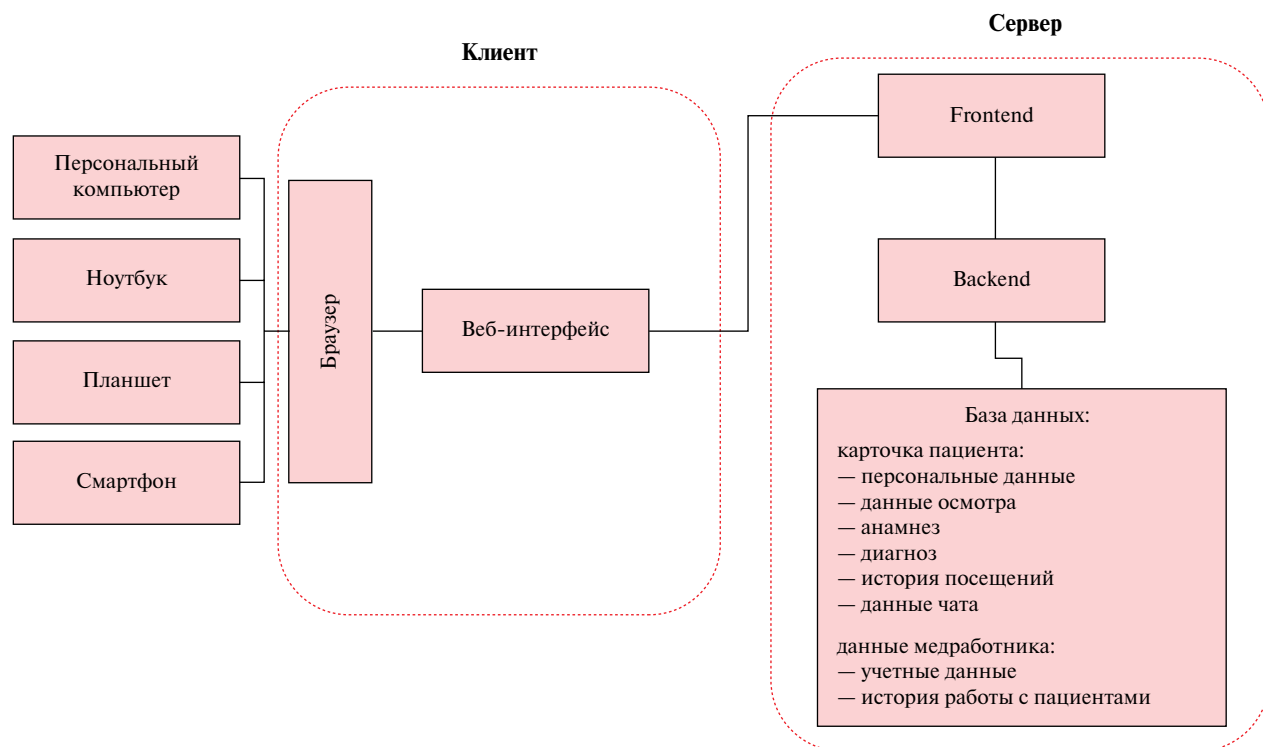


Рис. 1 Архитектура сервиса.

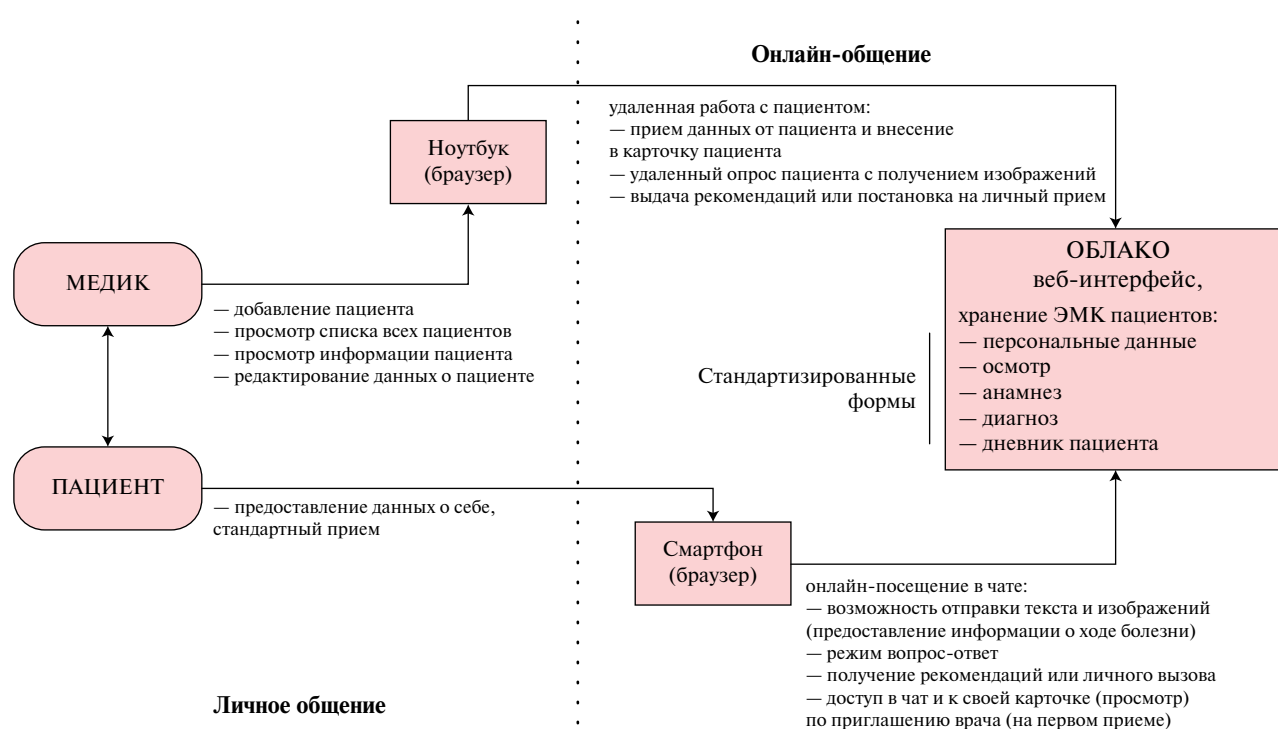


Рис. 2 Функциональная схема сервиса.

Примечание: ЭМК — электронная медицинская карта.

### Страница "пациенты"

Данная страница позволяет просмотреть список всех пациентов, найти конкретного пациента по ФИО. Нового пациента можно добавить вручную или используя модуль для распознавания документов для автоматического внесения данных в формы МИС.

### Страница "карта пациента"

Страница показывает информацию о пациенте, включая его состояние. В карточке пациента есть возможность посмотреть его данные (ФИО, пол, дата рождения) и текущие показатели (температура тела, пульс, диагноз, анамнез, жалобы и т.д.). На странице также есть возможность просмотреть историю пациента, а также добавить запись в историю болезни пациента (вручную или с помощью интеллектуальной системы распознавания документов). История пациента — таблица, где отражены изменения показателей пациента. Страница включает в себя форму редактирования, которая позволяет изменить данные пациента. Просмотр карточки пациента доступен также самому пациенту.

### Форма "осмотр пациента"

Данная форма представляет собой фиксированный набор полей, добавляемых в историю пациента (температура, симптомы и т.д.). Врач заполняет эту форму при осмотре пациента. Данные осмотра добавляются в качестве одной строки таблицы с историей.

### Функциональная схема

Сервис позволяет вставить отдельно разработанные модули алгоритмов распознавания документов и автоматического занесения информации в ЭМК пациента.

Общая функциональная схема взаимодействия врача и пациента через сервис приведена на рисунке 2.

### Основной функционал

Основной функционал сервиса имеет два направления: автоматизация процессов работы с данными пациента за счет стандартизации и хранение информации в объединенной БД.

Главные функции сервиса следующие:

- авторизация в системе для сотрудников и пациентов;
- добавление пациентов в БД;
- поиск пациентов по заданным параметрам;
- просмотр изменений показателей пациента;
- редактирование БД пациентов и записей в них;
- добавление показателей пациента вручную или через подключаемый модуль;
- заполнение анкеты при осмотре пациента;
- общение пациента с врачом для дистанционного ведения;
- просмотр своей истории пациентом;
- возможность подключения внешних модулей.

Разработанный сервис обеспечивает стандартизацию и цифровизацию документов при посеще-

нии пациентом врача (личный осмотр) и представляет собой инструмент для удобного дистанционного общения пациента с врачом.

Сегментарные возможности общения:

1. Личное общение

При очном приеме у медицинского работника, использующего сервис, МИС имеет следующий функционал:

- доступ к данным пациента или формирование его электронной карты;
- внесение данных о пациенте в стандартизированные формы:
  - персональный осмотр;
  - анамнез;
  - диагноз;
  - жалобы;
  - лабораторно-инструментальные исследования;
  - консультации;
  - назначения;
- автоматическое ведение дневника пациента с историей посещений.

После личного посещения пациента общение с врачом возможно продолжить дистанционно при помощи встроенного чата. Чат, электронная почта и поддержка по телефону являются наиболее распространенными способами поддержки. Данная страница предоставляет интерфейс для общения врача с пациентом. Врач по сообщениям от пациента может вести дистанционное наблюдение или пригласить пациента на прием [2].

2. Чат врача с пациентом

Для работы с системой врач использует ноутбук или персональный компьютер, а пациент может использовать смартфон или планшет.

Функционал врача:

- врач создает чат общения с пациентом после его первоначального личного приема и постановки диагноза;
- прием сообщений и фотографий (при необходимости) от пациента и формирование ответа на них;
- занесение данных в карту пациента;
- постановка на личный прием;
- выдача рекомендаций.

Функционал пациента:

- просмотр своей карточки, диагноза, рецепта и другой необходимой информации;
- работа в режиме вопрос-ответ;
- отправка данных и изображений (при необходимости);
- уведомление о ходе протекания болезни;
- получение рекомендаций;
- получение вызова на очный прием.

Практическое использование системы

Актуальная информация о пациенте — как в виде основных показателей первичного осмотра,

так и извлекаемая из представленных документов — вносится врачами или медсестрами в МИС через интерфейс и формируют историю, сохраняемую в ЭМК в облачном хранилище. В дополнение к прямому общению пациента с медработниками возможно последующее взаимодействие в сервисе через чат. В чате пациент может описать жалобы, симптомы и при необходимости прикрепить фотографии либо ксерокопии документов с необходимой информацией. Врач принимает решение о приеме пациента или о дистанционном наблюдении и имеет возможность добавлять записи в ЭМК. Онлайн-общение позволяет врачу контролировать течение болезни, а пациенту — оперативно получать ответы и рекомендации по лечению дома или принять приглашение на личное посещение медучреждения. Врач может отправлять автоматически настраиваемые текстовые и голосовые сообщения и напоминания своим пациентам или предложить пациентам провести видео-визиты через веб-сайт.

Накопление информации в облачном хранилище носит динамичный характер с пополнением существующих или новых медицинских данных и субъективных замечаний и наблюдений пациентов за состоянием своего здоровья, что может послужить своевременным оповещением о новых, не зарегистрированных ранее, проявлениях болезней.

## Обсуждение

Особенность технологичного решения в МИС RuPatient для распознавания символов и блоков медицинских выписок заключается в использовании оптической технологии анализа печатных изображений. Это является ключевым цифровым инструментом МИС в распознавании текстов и последующего структурирования полученных данных.

При сравнении с зарубежными аналогами модель МИС RuPatient имеет значимую практическую направленность и по реальному применению соответствует зарубежным программам и техническим решениям.

Преобразования рутинной первичной медицинской информации в структурированный формат обеспечат формирование новых подходов, основанных на усовершенствовании технологий накопления Больших Данных, основополагающего элемента искусственного интеллекта [3]. Соединение рутинных данных, полученных в т.ч. при автоматическом анализе медицинских документов, с новыми диагностическими возможностями, например, при машинном анализе электрокардиограммы или эхокардиографии [4, 5], позволит значительно повысить показатели эффективности по лечению и профилактике заболеваний. В частности, при оппортунистическом скрининге могут быть достигнуты значимые результаты в выявлении болезней [6]. Это может быть получено при повсеместном использовании системы

и внедрении в нее новых модулей поддержки принятия врачебных решений. МИС можно рассматривать как шаг к созданию нового типа облачной ЭМК с динамическим накоплением и постобработкой данных [7]. Извлечение ретроспективных данных из неструктурированных документов может использоваться для построения прогностических моделей и разработок программ профилактики [8].

В практическом плане сервис позволит ускорить процесс регистрации и ведения пациентов, а также мониторинга их состояния, а медицинские работники смогут рациональнее организовывать время общения и осмотра пациентов.

## Заключение

Автоматизация рутинных действий специалистов приведет к перераспределению нагрузки и до-

бавит экономическую и эстетическую выгоду за счет быстрого выполнения интеллектуально обеспеченной работы. Это вписывается в принятую концепцию цифровой трансформации и получения структурированной информации для организации медицинской помощи при неинфекционных, онкологических и заболеваниях, связанных с эпидемическими ситуациями.

МИС RuPatient служит удобным инструментом для стандартизации медицинской информации в электронном формате и направлена на помощь врачу и пациенту для организации лечебного и профилактического взаимодействия.

**Отношения и деятельность.** Источник финансирования — федеральный бюджет (госзадание АААА-А20-120013090084-6).

## Литература/References

1. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. First study of the RuPatient health information system with optical character recognition of medical records based on machine learning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3080. (In Russ.) Комков А.А., Мазаев В.П., Рязанова С.В. и др. Первое исследование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе машинного обучения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3080. doi:10.15829/1728-8800-2021-3080.
2. Anderson J, Walsh J, Anderson M, et al. Patient Satisfaction with Remote Consultations in a Primary Care Setting. *Cureus*. 2021;13(9):e17814. doi:10.7759/cureus.17814.
3. Yang YC, Islam SU, Noor A, et al. Influential Usage of Big Data and Artificial Intelligence in Healthcare. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:5812499. doi:10.1155/2021/5812499.
4. Schuurin MJ, Išgum I, Cosyns B, et al. Routine Echocardiography and Artificial Intelligence Solutions. Vol. 8, *Front Cardiovasc Med*. Frontiers Media 2021;8:648877. doi:10.3389/fcvm.2021.648877.
5. Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, et al. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4717-30. doi:10.1093/eurheartj/ehab649.
6. Uittenbogaart SB, Verbiest-van Gurp N, Lucassen WAM, et al. Opportunistic screening versus usual care for detection of atrial fibrillation in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;370:m3208. doi:10.1136/bmj.m3208.
7. Liu CH, Chen TL, Chang CY, et al. A reliable authentication scheme of personal health records in cloud computing. *Wireless Networks*. 2021. doi:10.1007/s11276-021-02743-7.
8. Seinen TM, Fridgeirsson E, Ioannou S, et al. Use of unstructured text in prognostic clinical prediction models: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2022;29(7):1292-302. doi:10.1093/jamia/ocac058.

# Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты

Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П.

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского" Минздрава России. Саратов, Россия

**Цель.** Разработка дизайна исследования и анализ характеристик когорты пациентов с кардиологическими проявлениями болезни Фабри (БФ) с целью изучения возможностей телемониторинга электрокардиографии (ЭКГ) для скрининга сердечных аритмий (СА), требующих изменения терапевтической тактики.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование включено 11 пациентов (8 мужчин и 3 женщины) с документированной БФ, имеющих кардиологические жалобы и ЭКГ-признаки поражения сердца. Для телемониторинга ЭКГ использованы неинвазивные цифровые регистраторы событий ECG Dongle ("Нордавинд-Дубна", Россия). Первичная конечная точка: регистрация СА, требующих изменения терапевтической тактики (имплантации электрокардиостимулятора/дефибриллятора-кардиовертера/назначения антикоагулянтов). Вторичная конечная точка: динамика мониторируемых параметров для оперативной коррекции терапевтической схемы.

**Результаты.** Когорта пациентов представлена лицами преимущественно мужского пола (73/27%; средний возраст  $41 \pm 13,7$  лет). На момент включения 8 (73%) пациентов получали заместительную ферментную терапию в течение 4-73 мес. Большинство пациентов являются активными интернет-пользователями, информированы о возможностях телемедицины и заинтересованы в дистанционном наблюдении. Основные жалобы были связаны с наличием перебоев в работе сердца, сердцебиения, дискомфорта в груди. Гипертрофия левого желудочка диагностирована на ЭКГ у 7-и (64%) пациентов. При эхокардиографии у 5-и пациентов выявлена симметричная гипертрофия левого желудочка, у 2-х — асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Другие эхокардиографические аномалии включали поражение клапанного аппарата сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов с митральной и трикуспидальной регургитацией, наличие дополнительных хорд) и расширение корня аорты. Исходно на ЭКГ преобладал синусовый ритм (10 пациентов); у 1-го пациента документирована желудочковая тахикардия, у 4-х — одиночная и парная желудочковая экстрасистолия;

наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия у 2-х пациентов. У 4-х пациентов имелось укорочение интервала PR без признаков дополнительных путей, у 1-го пациента — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, 1 пациент имел удлинённый интервал QTc.

**Заключение.** Для эффективного управления БФ требуются дополнительные мультицентровые исследования, посвященные разработке алгоритмов принятия тактических решений в процессе кардиологического мониторинга, учитывающего особенности кардиоваскулярных проявлений данного заболевания. В статье предлагается технология телемедицинского кардиологического мониторинга, использующая ЭКГ-регистраторы событий для амбулаторного скрининга СА.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, сердечные аритмии, кардиологический мониторинг.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполняется в рамках Государственного задания № 056-00065-22-00 "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации".

Поступила 15/11-2022

Рецензия получена 15/11-2022

Принята к публикации 17/11-2022



**Для цитирования:** Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П. Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3480. doi:10.15829/1728-8800-2022-3480. EDN PYOZPG

## Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with Fabry disease: study design and cohort characterization

Kotelnikova E. V., Senchikhin V. N., Lipchanskaya T. P.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

**Aim.** To develop study design and analyze the characteristics of a cohort of patients with cardiac manifestations of Fabry disease (FD) in order to study the possibilities of electrocardiography (ECG) telemonitoring for screening for cardiac arrhythmias (CA), requiring a change in therapeutic tactics.

**Material and methods.** This prospective cohort study included 11 patients (8 men and 3 women) with documented FD, with cardiac complaints and ECG signs of heart involvement. For ECG telemonitoring, non-invasive digital event recorders ECG Dongle (Nordavind-Dubna,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kotel\_elena@mail.ru

[Котельникова Е. В.\* — к.м.н., зав. отделом профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-5263-5409, Сенчихин В. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-0496-4504, Липчанская Т. П. — к.м.н., н.с. отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7755-1834].

Russia) were used. Primary endpoint was registration of CA requiring a change in therapeutic tactics (implantation of a pacemaker/defibrillator-cardioverter/prescribing anticoagulants). Secondary endpoint was dynamics of monitored parameters for operational correction of the therapeutic regimen.

**Results.** The cohort of patients is predominantly male (73/27%; mean age, 41±13,7 years). At the time of inclusion, 8 (73%) patients received enzyme replacement therapy for 4-73 months. Most patients are active Internet users, are aware of telemedicine possibilities and are interested in remote monitoring. The main complaints were related to cardiac function interruptions, palpitations, and chest discomfort. Left ventricular hypertrophy was diagnosed on ECG in 7 (64%) patients. Echocardiography revealed symmetrical left ventricular hypertrophy in 5 patients, asymmetric interventricular septal hypertrophy in 2 patients. Other echocardiographic abnormalities included valvular heart disease (mitral and tricuspid valve prolapse with mitral and tricuspid regurgitation, presence of supplemental chords) and aortic root dilatation. Initially, the ECG was dominated by sinus rhythm (n=10); 1 patient had documented ventricular tachycardia, 4 patients had single and coupled ventricular premature contractions; supraventricular tachycardia and premature contractions in 2 patients. Four patients had a PR interval shortening without signs of accessory pathways, 1 patient — Wolff-Parkinson-White syndrome, 1 patient — prolonged QTc interval.

**Conclusion.** For effective management of FD, additional multicenter studies are required to develop algorithms for making tactical de-

cisions in the process of cardiac monitoring, taking into account the characteristics of the cardiovascular manifestations of this disease. The article proposes a technology for telemedicine cardiac monitoring using ECG event recorders for outpatient CA screening.

**Keywords:** Fabry disease, cardiac arrhythmias, cardiac monitoring.

**Relationships and Activities.** The study is carried out within the State Assignment № 056-00065-22-00 "Development of methods and algorithms for the intellectual analysis of medical data for the telemedicine model of cardiovascular prevention and rehabilitation".

Kotelnikova E.V.\* ORCID: 0000-0002-5263-5409, Senchikhin V.N. ORCID: 0000-0003-0496-4504, Lipchanskaya T.P. ORCID: 0000-0002-7755-1834.

\*Corresponding author: kotel\_elena@mail.ru

**Received:** 15/11-2022

**Revision Received:** 15/11-2022

**Accepted:** 17/11-2022

**For citation:** Kotelnikova E.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with Fabry disease: study design and cohort characterization. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3480. doi:10.15829/1728-8800-2022-3480. EDN PYOZPG

БФ — болезнь Фабри, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СА — сердечные аритмии, ТМ — телемониторинг/телемедицинский мониторинг, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Сердечные аритмии (СА) являются наиболее частой причиной смерти пациентов с болезнью Фабри.
- Существующая система наблюдения пациентов не отвечает задачам полноценного скрининга СА и принятия врачебных тактических решений.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Использование мобильных неинвазивных регистраторов электрокардиограммы направлено на расширение возможностей кардиологического мониторинга и амбулаторного скрининга СА.
- Данные кардиологического мониторинга могут быть использованы для принятия тактических решений о необходимости вмешательств, направленных на коррекцию и превенцию СА.

### Key messages

#### What is already known about the subject

- Cardiac arrhythmias (CA) are the most common cause of death in patients with Fabry disease.
- The existing system of patient follow-up does not meet the objectives of a full-fledged screening of CA and making medical tactical decisions.

#### What might this study add?

- The use of mobile non-invasive electrocardiographic recorders is aimed at expanding the possibilities of cardiac monitoring and outpatient screening of CA.
- Data from cardiac monitoring can be used to make tactical decisions about the need for interventions aimed at correcting and preventing CA.

## Введение

Поражение сердечно-сосудистой системы относится к числу наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений болезни Фабри (БФ)<sup>1</sup>, являясь причиной смерти

<sup>1</sup> Association of Medical Geneticists. Union of Pediatricians of Russia. Fabry disease. Clinical guidelines. (In Russ.) Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie>. (дата обращения 7 ноября 2022).

у 34% мужчин и 57% женщин с установленным диагнозом [1]. Лежащий в основе БФ врожденный дефицит фермента α-галактозидазы А по мере своего прогрессирования приводит к первичному лизосомальному накоплению глоботриаозилсфингозина (Gb3); повреждение лизосом индуцирует каскад внутриклеточных реакций и механизмов, формирующих гипертрофию стенки левого желудочка (ГЛЖ) и необратимый фиброз миокарда [2]. При инструментальных исследованиях ГЛЖ обнаружи-

вается в 51-55% среди мужчин (медиана возраста 43-45 лет) и 33-38% среди женщин (медиана возраста 55 лет) с БФ [3]. Степень выраженности ГЛЖ, левожелудочковой дисфункции и фиброза миокарда доказательно связаны с развитием сердечной недостаточности и увеличением риска клинически значимых сердечных аритмий (СА) [4, 5].

По данным продольных исследований доля документированных СА (включая фибрилляцию предсердий и желудочковую тахикардию) составляет 27-42% у мужчин и ~27% у женщин с БФ [6]. Тесная связь жизнеопасной брадикардии с внезапной сердечной смертью была показана при ретроспективном анализе медицинской документации пациентов в терминальной стадии БФ [7]. В большинстве исследований подчеркивается, что приступы сердцебиения и обмороки у этих пациентов также встречаются в отсутствие ГЛЖ, систолической дисфункции левого желудочка или поражения клапанного аппарата сердца [8, 9].

Использование в клинической практике современных лекарственных и хирургических вмешательств, направленных на коррекцию и превенцию СА и их осложнений, показало их способность реально предотвращать внезапную сердечную смерть у кардиологических пациентов [10]. Рассматривая принципы ведения пациентов с БФ с точки зрения эффективности этих вмешательств, выделены три клинические ситуации, потенциально требующие принятия решений по изменению терапевтической тактики: 1) брадикардия/брадиаритмия, требующая имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС); 2) желудочковая тахикардия, требующая имплантации дефибрилятора-кардиовертера; 3) фибрилляция предсердий, требующая терапии антикоагулянтами [11]. Важное условие реализации такого подхода — длительное непрерывное наблюдение (кардиологический мониторинг), целью которого является скрининг перечисленных состояний и их ранних инструментальных признаков.

В соответствии с клиническими рекомендациями кардиологический мониторинг при БФ предусматривает офисное консультирование кардиолога не <1 раза/6 мес. и выполнение стандартной электрокардиографии (ЭКГ) покоя, эхокардиографии (ЭхоКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) 1 раз/12 мес. Такая стратегия наблюдения сосредоточена в основном на поиске инструментальных признаков ГЛЖ (ЭКГ, ЭхоКГ) и регистрации СА (ЭКГ, ХМЭКГ). В то же время некоторые ЭКГ-показатели при БФ тесно связаны с прогрессирующим накоплением Gb3 и отражают изменение трансмембранного потенциала в виде ускорения деполяризации (укорочение интервала PR, продолжительности зубца Р и ширины QRS) и увеличения времени реполяризации (QT и QTc) [12]. Их оценка, наряду с детекцией СА, способна

существенно расширить возможности мониторинга ЭКГ. Кроме этого, имеются данные о нормализации интервалов PR/QTc и продолжительности зубца Р, коррелирующие со снижением тяжести заболевания на фоне заместительной ферментной терапии [13]. Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга ЭКГ-параметров у пациентов с БФ с целью выявления СА и оперативного принятия решений о целесообразности кардиологических вмешательств (хирургическая коррекция и антиаритмическая терапия, использование антикоагулянтов, коррекция сердечной недостаточности и факторов кардиоваскулярного риска), а также раннего начала и оценки эффективности ферментной терапии [14].

Расширение перспектив внедрения систем телемедицинского мониторинга (ТМ) в повседневную практику ведения пациентов с БФ напрямую связано с развитием технологий mHealth, предоставляющих современные инструменты домашней регистрации и анализа сердечного ритма для дистанционного наблюдения. Использование инвазивных петлевых регистраторов для длительного непрерывного мониторинга заметно увеличило частоту выявления серьезных аритмических событий почти у половины пациентов с кардиальными проявлениями БФ и нормальными результатами ХМЭКГ [10, 15]. Однако, несмотря на высокую эффективность при детекции СА, их пригодность для амбулаторного скрининга в значительной степени ограничивается инвазивностью и серьезными финансовыми затратами [16].

В качестве доступной альтернативы имплантируемым кардиомониторам рассматриваются мобильные ЭКГ-регистраторы событий, представляющие собой портативные устройства для записи 1-3-6 отведений ЭКГ, самостоятельно активируемые пациентом (членом семьи) во время/после развития симптомов или при появлении предвестников СА. Данные ЭКГ с краткой информацией о событии сохраняются в памяти устройства и/или передаются врачу через мобильное приложение. Возможность анализа ЭКГ как в реальном, так и отложенном режимах позволяет сопоставить картину ЭКГ и характер симптомов, а также предоставляет необходимую клиническую информацию для принятия врачебного решения [17]. Стратегии mHealth-мониторинга, использующие ЭКГ-регистраторы событий, сосредоточены, в первую очередь, на отборе пациентов, имеющих риск развития СА и нуждающихся по этой причине в постоянном наблюдении. Имеющиеся данные о чувствительности метода саморегистрации (аутотрансляции) ЭКГ для детекции СА в практике первичной медико-санитарной помощи достаточно оптимистичны, достигая показателей 93,9-100% [18].

Конечной целью настоящего исследования является изучение возможностей мобильного ТМ с использованием неинвазивных регистраторов ЭКГ-событий у пациентов с БФ. Цель начального (представляемого) этапа — разработка дизайна исследования и анализ характеристик пациентов с кардиологическими проявлениями БФ, включенных в телемониторинг ЭКГ.

## Материал и методы

Исследование запланировано как проспективное когортное, выполняемое в рамках НИР "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации" (Государственное задание № 056-00065-22-00). Предполагаемая продолжительность — 36 мес. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. До начала исследования от всех пациентов было получено информированное согласие.

Первичной конечной точкой является ЭКГ-регистрация СА: брадикардии, требующей имплантации ЭКС, или желудочковой аритмии, требующей имплантации дефибриллятора-кардиовертера, или фибрилляции предсердий, требующей назначения антикоагулянтной терапии. Вторичная конечная точка: динамика дистанционно регистрируемых параметров ЭКГ и симптомов, требующая коррекции лекарственной терапии или/и офисного консультирования кардиолога/дополнительного обследования.

Критерии включения: возраст 18+ лет; БФ, документированная результатами молекулярно-генетического и энзимологического анализов; наличие кардиологических жалоб и ЭКГ-признаков поражения сердца; сохраненная когнитивная функция. Дополнительный технический критерий: наличие у пациента/членов семьи мобильного устройства (смартфона, планшета) на базе Android 4.3+ с выходом в интернет.

Под наличием ЭКГ-признаков поражения сердца подразумевалась регистрация одного и более признаков, выявленных на стандартной ЭКГ покоя или ХМЭКГ: 1) наличие ГЛЖ в соответствии с критериями Соколова-Лайона ( $S_{V1} + R_{V5} > 35$  мм или  $R_{AVL} \geq 11$  мм) или Корнеловского вольтажного индекса ( $R_{AVL} S_{V3} \geq 28$  мм для мужчин и  $\geq 20$  мм для женщин); 2) изменение продолжительности интервала PR ( $< 120$  или  $> 200$  мс); 3) продолжительность QRS  $\geq 120$  мс, полная блокада ножки пучка Гиса или обеих ветвей; 4) депрессия сегмента ST или инверсия зубца Т как минимум в двух смежных ЭКГ-отведениях; 5) увеличение QTc  $\geq 440$  мс у мужчин и  $\geq 460$  мс у женщин; 5) наличие желудочковой/наджелудочковой эктопической активности.

Дизайн исследования (включая офисную часть телемедицинского наблюдения) представлен на рисунке 1.

Всем пациентам (или членам семьи) были выданы неинвазивные цифровые регистраторы событий ECG Dongle ("Нордавинд-Дубна", Россия), позволяющие самостоятельно инициировать запись ЭКГ (6 отведений ЭКГ, максимальная продолжительность однократной записи до 10 мин), а также сохранять фрагменты ЭКГ в формате PDF в памяти смартфона. Передача данных

осуществляется через мобильное приложение на "облачный" сервер "Cardio Cloud": в отложенном режиме доступны для просмотра файлы ЭКГ, жалобы пациента, данные о положении тела, показатели веса и роста.

Инструктирование пациента (или члена его семьи) включало обучение навыкам использования мобильного устройства, а также рекомендации по условиям регистрации ЭКГ: наличие предвестников СА, во время и/или после эпизода сердцебиения/головокружения/дискомфорта в груди (режим непрерывной 5-минутной записи 25 мм/с и 10 мм/мВ, положение лежа). Обязательным условием являлась регистрация ЭКГ вне связи с перечисленными симптомами (режим передачи 1 раз/нед., продолжительность записи не  $< 60$  с).

Функционал регистратора в автоматическом режиме позволяет проводить анализ частоты сердечных сокращений, продолжительности зубца Р и комплекса QRS, интервалов PR и QT (QTc), выявлять важные ЭКГ-события (нарушения ритма, паузы  $\geq 3$  с). Точность автоматического заключения и вербальная информация дополнительно оценивались врачом в "ручном" режиме. Протоколом предусмотрено еженедельное телефонное (e-mail) консультирование курируемого пациента. Внеплановые дистанционные консультации инициируются врачом при наличии изменений на ЭКГ или/и жалоб; пациентом — в случае необходимости.

С целью анализа исходных данных в когорте пациентов с БФ использован пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Непрерывные показатели представлены как  $M \pm m$ ; дискретные — в абсолютных величинах (n) и в виде частот встречаемости (в процентах).

## Результаты

В базе данных исследования на период анализа имелись сведения о последовательно включенных 11 пациентах с БФ (8 мужчин и 3 женщины, средний возраст  $41 \pm 13,7$  лет), проживающих на территориях Саратовской, Пензенской и Волгоградской областей. Девять пациентов являлись представителями 4 семей.

В таблице 1 приведены индивидуальные генетические и клинические характеристики и информация об органических изменениях. Исходно по данным молекулярно-генетического исследования были выявлены классические для БФ варианты мутаций и значительное повышение уровня лизоглоботриазилсфингозина (в среднем,  $39,4 \pm 36,3$  нг/мл), что подтверждало наличие заболевания. Характер клинических проявлений соответствовал классической форме заболевания, включая поражение сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, кожи, опорно-двигательного аппарата. Чаше всего БФ диагностировалась в возрастном интервале от 20 до 45 лет; однако ранние анамнестические проявления заболевания у всех пациентов относились к детскому возрасту (1-2 декады жизни). На момент включения в исследование 8 пациентов (73%) получали заместительную ферментную терапию Агалсидазой бета, представляющей собой рекомбинантную форму  $\alpha$ -галактозидазы А человека (Фабразим<sup>TM</sup>), продолжительностью 4-73 мес.

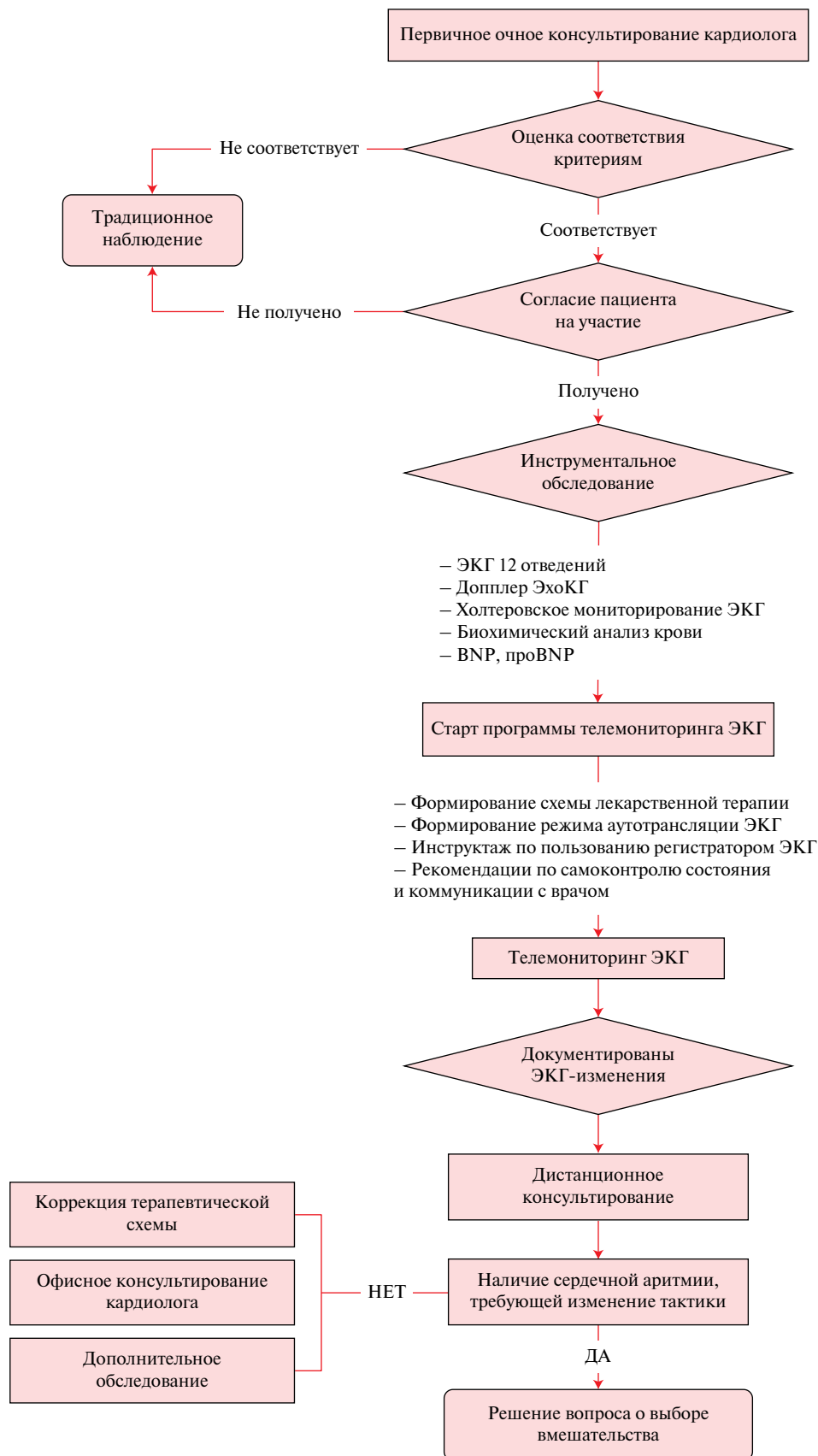


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — Brain Natriuretic Peptide ("мозговой" натрийуретический пептид), проBNP — предшественник BNP.

Таблица 1

## Основные характеристики пациентов с болезнью Фабри

№ пациента	Генетический анализ	Возраст, лет	Пол	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	lysoGb3, нг/мл	ФЗТ, +/0	Поражение органов и систем				
							Почки	НС	Кожа	ОДА	ОЗ
1	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	21	м	21,6	40,23	+	0	+	0	+	0
2	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	45	ж	24,8	11,3	+	+	0	0	0	+
3	Мутация с.1000-1 G>A (HGMD CS971754)	40	м	27,5	133,7	0	0	+	+	0	0
4	Мутация с.550T>G	50	м	19,3	51,6	+	0	+	0	+	0
5	Мутация с.1197G>A	69	ж	39,6	15,9	+	+	0	0	0	+
6	Мутация с.550T>G	35	м	20,5	14,85	+	0	+	+	0	+
7	Мутация с.550T>G	33	м	24,2	61,5	+	+	0	+	0	+
8	Мутация с.550T>G	27	ж	21,2	4,43	0	0	+	0	+	0
9	Мутация с.747A>G	58	м	26,4	30,6	+	+	0	+	0	+
10	Мутация с.747A>G	28	ж	22,7	6,0	0	0	+	0	0	+
11	Мутация L 166V	45	м	24,0	63,4	+	+	+	+	+	0
Среднее		41±13,7		24,7±5,3	39,4±36,3						

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, lysoGb3 — globotriaosylsphingosine, ФЗТ — ферментная заместительная терапия, НС — нервная система, ОДА — опорно-двигательный аппарат, ОЗ — органы зрения.

Таблица 2

## Параметры инструментальных исследований сердца

Электрокардиография						ЭхоКГ					МРТ сердца	
№ пациента	Характер ритма	ЧСС, уд./мин	PR, с	QRS, с	QTc, с	ГЛЖ, +/0	ГЛЖ, +/0	Поражение клапанного аппарата, +/0	Аномалии развития, +/0	Диастолическая дисфункция, +/0	ГЛЖ, +/0	Фиброз, +/0
1	синусовый	56	0,11	0,09	0,38	+	0	+	+	0	0	0
2	синусовый	66	0,15	0,09	0,42	+	+	+	0	+	+	0
3	синусовый	58	0,13	0,10	0,40	+	+	+	0	+	+	0
4	синусовый	80	0,12	0,11	0,38	+	+	0	0	+	+	0
5	ритм ЭКС	60	-	-	-	-	+	+	0	+	-	-
6	синусовый	67	0,14	0,09	0,40	+	0	+	0	0	0	0
7	синусовый	77	0,08	0,12	0,38	0	0	+	0	0	0	0
8	синусовый	72	0,10	0,08	0,38	0	0	+	+	+	0	0
9	синусовый	60	0,14	0,09	0,43	+	+	+	0	+	+	0
10	синусовый	88	0,11	0,08	0,36	0	0	+	+	0	0	0
11	синусовый	56	0,10	0,11	0,44	+	+	+	0	+	+	0
Среднее		67±10	0,118±0,02	0,096±0,01	0,397±0,01							

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

По данным опроса, проведенного перед началом дистанционного мониторинга, практически все пациенты являлись активными пользователями мобильных устройств и интернета (1 пациентка нуждалась в помощи членов семьи) и уделяли внимание поиску медицинской информации. Имея достаточные сведения о возможностях телемедицины, все пациенты проявили заинтересованность в дистанционном наблюдении, обусловленную наличием кардиологических проблем.

По данным инструментальных исследований (таблица 2), ГЛЖ была диагностирована на ЭКГ у 64% пациентов обследуемой когорты: 7 пациентов имели значимый для диагностики индекс Соколова-Лайона, 4 пациента — депрессию сегмента ST;

3 пациента — инверсию зубца T<sub>V5-V6</sub>. Чаше выявлялась симметричная ГЛЖ (4 пациента), у 2 пациентов описана значительная асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки при ЭхоКГ исследовании. Другие ЭхоКГ аномалии включали поражение клапанного аппарата сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов с митральной и трикуспидальной регургитацией, наличие дополнительных хорд) и расширение корня аорты.

Основные жалобы пациентов были связаны с наличием перебоев в работе сердца, приступов сердцебиения или дискомфортом в груди (таблица 3). На ЭКГ у 4 пациентов имелось укорочение интервала PR без признаков дополнительных пу-

тей, у 1 пациента — синдром WPW (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), 1 пациент имел удлиненный интервал QTc. Исходно преобладал синусовый ритм, за исключением 1-й пациентки с ЭКС, имплантированным по поводу блокады III ст. до установления диагноза БФ. Синусовая брадикардия наблюдалась у 3-х пациентов. У 1 пациента ранее была документирована пароксизмальная желудочковая тахикардия, у 4 — одиночная и парная желудочковая экстрасистолия. Наджелудочковая (предсердная моно- и политопная) тахикардия и частая наджелудочковая экстрасистолия отмечалась у 2 пациентов (у 1 пациента одновременно регистрировались наджелудочковая политопная тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия).

## Обсуждение

Сердечные аритмии при БФ могут регистрироваться уже в прегипертрофической фазе заболевания, ухудшая качество жизни и прогноз пациентов [19]. Своевременность выполнения вмешательств, направленных на превенцию кардиоваскулярных осложнений, в значительной мере определяется эффективностью мониторинга состояния пациентов, нацеленного, в первую очередь, на раннее выявление СА [17, 20]. Необходимость расширения возможностей кардиологического наблюдения пациентов с БФ путем использования технологии mHealth для амбулаторного мониторинга пациентов с БФ послужило отправной точкой для планирования настоящего исследования. Его основная цель — изучение возможностей применения доступных неинвазивных ЭКГ-регистраторов событий с целью скрининга СА, потенциально влияющих на тактику ведения пациентов с БФ. Дополнительной целью выступает динамическая оценка инструментальных и клинических показателей, поддерживающая принятие оперативных решений по коррекции терапевтических планов в процессе удаленного кардиологического наблюдения.

Критерии оптимальности технологии ТМ включают, прежде всего, невысокую стоимость, техническую доступность и минимальный эксплуатационный риск, а также качество клинической стратификации пациентов и доказательства эффективности планируемого вмешательства [21]. Выбор метода мобильной аутотрансляции ЭКГ на основе регистраторов событий в настоящем исследовании был обусловлен следующими факторами: 1) неинвазивностью метода; 2) невысокой стоимостью регистратора и простотой его использования в домашних условиях; 3) возможностью врачебной оценки взаимосвязи симптомов и ситуационных ЭКГ-характеристик; 4) возможностью изучения дополнительных ЭКГ-предикторов кардиоваскулярных событий; 5) возможностью хранения записей ЭКГ не только в формате

Таблица 3

Кардиологические симптомы и ЭКГ-показатели, подлежащие дистанционному наблюдению

№ пациента	Симптомы	Брадикардия	НЖЭ	НЖТ	ЖЭ	ЖТ	Блокада ПНПГ	АВ-блокада	CLC	WPW	Удлинение QT	Депрессия ST	Инверсия Т
1	нет	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+	+
2	перебои	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	нет	+	0	0	0	0	+	0	0	0	0	+	+
4	перебои, дискомфорт в груди	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	+
5	сердцебиение, головокружение	ЭКС	0	0	+	+	0	+	-	-	0	-	-
6	перебои	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	нет	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0
8	нет	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
9	перебои, сердцебиение	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
10	нет	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0
11	сердцебиение	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0

Примечание: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ЭКС — электрокардиостимулятор, CLC — синдром Клерка-Леви-Кристеско, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

PDF (в смартфоне пациента), но также в формате EDF (международный формат хранения цифровой ЭКГ, используемый с целью математической обработки её параметров).

Исследование сосредоточено на пациентах с БФ, имеющих кардиальные клинические проявления (сердцебиение, перебои в работе сердца, головокружение, дискомфорт в груди), документированные СА и ЭКГ-признаки в виде укорочения интервала PR, продолжительности зубца Р и ширины QRS, увеличения QT (QTc) [22]. Основные характеристики ЭКГ-нарушений у участников исследования, соответствующих критериям включения, касались наличия вольтажных признаков ГЛЖ и определялись в 64% (7 пациентов); регистрировались также сопутствующие аномалии реполяризации миокарда в виде патологической деформации конечной части желудочкового комплекса (7 пациентов). Документальные свидетельства СА исходно имелись у 3 пациентов, и указывали на наличие неустойчивой желудочковой тахикардии, наджелудочковой полиморфной тахикардии, наджелудочковой/желудочковой экстрасистолы; у 1 пациента имплантирован ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады III ст. ЭКГ-признаки ускорения деполяризации (укорочение PR, продолжительности зубца Р и QRS) и увеличения времени реполяризации (QT и QTc), регистрировались примерно у половины пациентов (45,5%; 5 пациентов); при этом у 2 пациентов они не были связаны с наличием ГЛЖ. Типичные для кардиомиопатии Фабри ЭхоКГ-признаки (без наличия фиброза при магнитно-резонансной томографии (МРТ)-исследовании) были обнаружены у 4 пациентов.

Небольшое количество исходно документированных СА в когорте, полученных с помощью традиционных ЭКГ-исследований, может быть связано как с ограничениями этих методов для целей мониторинга при БФ, так и с относительно небольшой долей пациентов с кардиомиопатией Фабри, как доказанной причиной СА. Ожидается, что в процессе ТМ (планируемая продолжительность в рамках исследования — 36 мес., возможно увеличение срока наблюдения) доля зарегистрированных СА будет возрастать в основном за счет пациентов с наличием ГЛЖ как вследствие ремоделирования левого желудочка и развития фиброза, так и за счет интенсивного долговременного мониторинга

ЭКГ. Наряду с этим предусмотренная в исследовании схема аутотрансляции, предписывающая обязательную регистрацию ЭКГ (1 раз/нед. в течение 1 мин вне зависимости от симптомов), повышает вероятность детекции СА у пациентов без признаков ГЛЖ, сердечной недостаточности и ранее диагностированных СА [23].

Внедрение технологий телемедицинского наблюдения может расширить доступность медицинской помощи для пациентов с БФ, особенно в условиях эпидемиологических ограничений и/или удаленности от лечебного учреждения. Эти задачи могут быть реализованы за счет снижения затрат, связанных с перемещением пациента, проведения своевременных адекватных вмешательств и улучшения коммуникации "пациент-врач" в рамках непрерывного мониторинга требуемых показателей.

**Ограничения исследования.** Ограничения исследования связаны, прежде всего, с детекцией преимущественно симптомных СА и обусловлено техническими возможностями используемого ЭКГ-регистратора (событий). Поскольку БФ — заболевание редкое, довольно сложной задачей является формирование выборки большого размера. Помимо этого, исследуемая когорта не может быть репрезентативной для всех лиц с БФ, поскольку сформирована целенаправленно в соответствии с целями исследования.

## Заключение

Эффективное управление БФ нуждается в планировании дополнительных многоцентровых исследований, нацеленных на создание алгоритмов принятия тактических решений в ходе пожизненного кардиологического мониторинга, учитывающего особенности кардиоваскулярных проявлений данного заболевания. В статье представлен проект выполнения телемониторинга на основе mHealth-технологий, использующего ЭКГ-регистраторы событий для амбулаторного скрининга СА у пациентов с БФ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполняется в рамках Государственного задания № 056-00065-22-00 "Разработка методов и алгоритмов интеллектуального анализа медицинских данных для телемедицинской модели кардиоваскулярной профилактики и реабилитации".

## Литература/References

1. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102-11. doi:10.1093/ndt/gfp031.
2. Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F, et al. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease. *QJM-Int J Med*. 2019;112(1):3-9. doi:10.1093/qjmed/hcy120.
3. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):367-73. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
4. Moiseev AS, Merzhina EA, Safarova AF, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(3):14-21. (In Russ.) Моисеев А. С., Мершина Е. А., Сафарова А. Ф., и др. Вовлечение сердца при болезни Фабри: клинические особенности, кардиальный МРТ и трекинг-эхокардиография. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(3):14-21.

- на Е. А., Сафарова А. Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(3):14-21. doi:10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.
5. Vijapurapu R, Kozor R, Hughes DA, et al. A randomised controlled trial evaluating arrhythmia burden, risk of sudden cardiac death and stroke in patients with Fabry disease: the role of implantable loop recorders (RaILRoAD) compared with current standard practice. *Trials*. 2019;20(1):314. doi:10.1186/s13063-019-3425-1.
  6. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802-08. doi:10.1093/eurheartj/ehs166.
  7. Acharya D, Robertson P, Kay GN, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012;35(12):738-40. doi:10.1002/clc.22047.
  8. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Fronn Cardiovasc Med*. 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
  9. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007;116:e350-1. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107723387.
  10. Baig S, Edwards N, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace*. 2018;20(F12):f153-61. doi:10.1093/europace/eux261.
  11. O'Mahony C, Coats C, Cardonna M, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace*. 2011;13(12):1781-8. doi:10.1093/europace/eur267.
  12. Namdar M, Kampmann C, Steffel J, et al. PQ interval in patients with Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):753-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.056.
  13. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):197-202. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
  14. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiac phenotype of Fabry disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М. С., Мясников Р. П., Павлунина Т. О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.
  15. Weidemann F, Maier SK, Stork S, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients with Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):64-74. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.033.
  16. Mamchur SE, Khomenko EA, Chichkova TYu, et al. Non-invasive long-term ECG monitoring versus loop recorder implantation for management of atrial fibrillation: a pilot study. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):5-10. (In Russ.) Мамчур С. Е., Хоменко Е. А., Чичкова Т. Ю. и др. Неинвазивное длительное мониторирование электрокардиограммы против имплантации петлевого регистратора для оценки течения фибрилляции предсердий: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018;94:5-10. doi:10.25760/VA-2018-94-5-10.
  17. Cantillon DJ, Loy M., Burkle A, et al. Association between off-site central monitoring using standardized cardiac telemetry and clinical outcomes among non-critically ill patients. *JAMA*. 2016;316:519-24. doi:10.1001/jama.2016.10258.
  18. Marston HR, Hadley R, Banks D, et al. Mobile Self-Monitoring ECG Devices to Diagnose Arrhythmia that Coincide with Palpitations: A Scoping Review. *Healthcare*. 2019;7(3):96. doi:10.3390/healthcare7030096.
  19. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):283-91. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.014.
  20. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Monitoring Fabry disease in adult patients. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-27. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
  21. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol*. 2008;51(1):50-9. doi:10.1016/j.jjcc.2007.12.001.
  22. Khidirova LD, Magomedova AKh, Vasilenko AA, et al. Fabry's disease in cardiological aspect. *Medical alphabet*. 2020;7:22-7. (In Russ.) Хидирова Л. Д., Магомедова А. Х., Василенко А. А. и др. Болезнь Фабри в кардиологическом аспекте. *Медицинский алфавит*. 2020;7:22-7. doi:10.33667/2078-5631-2020-7-22-27.
  23. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(3):e12447. doi:10.1111%2Fanec.12447.

# Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования

Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М.

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

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей — одно из наиболее распространенных осложнений хронического заболевания вен, протекающего с их варикозной трансформацией. В настоящее время для лечения тромбофлебита поверхностных вен с умеренным риском перехода тромба на глубокие вены рекомендуется достаточно длительное (как минимум в течение 45 дней) подкожное введение препаратов фондапаринукса натрия или препаратов гепарина в сочетании с эластической компрессией конечности. Однако длительное применение антикоагулянтов не всегда возможно, а у некоторых больных противопоказано. Согласно накопленным фактам перспективным вмешательством при остром варикотромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей представляется эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) в области свободного от тромба соустья большой или малой подкожных вен без последующего длительного использования антикоагулянтов. В проспективном рандомизированном открытом клиническом исследовании сопоставляется эффективность и безопасность трех подходов к лечению острого варикотромбофлебита с локализацией тромба в стволе большой подкожной вены и/или в ее крупных притоках: ЭВЛО в области соустья большой подкожной вены без использования антикоагулянтов, ЭВЛО и 7 дней антикоагулянтной терапии, неинвазивное лечение антикоагулянтом в течение 45 дней. В качестве антикоагулянта используется подкожное введение фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. У всех больных применяются компрессионные чулки 2 класса компрессии. Неблагоприятные исходы учитываются через 7, 45 и 90 дней после рандомизации. Они включают нарастание тромбоза поверхностных вен, рецидивирование тромбоза поверхностных вен, вовлечение в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции или переход тромбоза на глубокие вены нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии, тромбозомболию легочных артерий с симптомами, кровотечения по классификации Всемирного общества по тромбозу и гемостазу и Академического исследовательского консорциума. Первые 30 больных, включенных в исследование, характеризуются низкой частотой факторов риска венозного тромбоза и лока-

лизацией тромбов достаточно далеко от сафено-фemorального соустья. ЭВЛО приводила к стойкому прекращению кровотока по вене в месте вмешательства. Новые эпизоды венозного тромбоза отмечались только в группе медикаментозного лечения — тромбоз глубоких вен контралатеральной голени через 5 сут. после прекращения 45-суточного лечения фондапаринуксом натрия и тромб в реканализированном притоке большой подкожной вены без вовлечения ее ствола на 21-е сут. после отмены 45-суточного введения фондапаринукса натрия. Осложнений в области вмешательства и кровотечений отмечено не было.

**Ключевые слова:** венозный тромбоз, тромбоз поверхностных вен, тромбоз большой подкожной вены, эндовенозная лазерная облитерация, фондапаринукс.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках Государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

Поступила 30/10-2022

Рецензия получена 03/11-2022

Принята к публикации 07/11-2022



**Для цитирования:** Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М. Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3461. doi:10.15829/1728-8800-2022-3461. EDN CWWLXG

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Капериз К. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0002-8411-8609, Растатуева А. О. — врач-хирург хирургического отделения, ORCID: 0000-0002-4642-009X, Явелов И. С. — д.м.н., доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial

Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M.

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

Thrombophlebitis of the superficial lower limb veins is one of the most common complications of chronic vein disease. Nowadays a long-term (at least 45 days) subcutaneous injection of fondaparinux sodium or heparin in combination with elastic compression of the limb is recommended for treatment of superficial vein thrombosis with a moderate risk of thrombus propagation to deep venous system. However, long-term use of anticoagulants is not always possible and sometimes contraindicated. Endovenous laser ablation (EVLA) around thrombus-free junction of great or small saphenous veins without subsequent long-term use of anticoagulants seems to be a promising intervention for treatment of acute thrombophlebitis of varicose superficial veins.

The prospective single-center randomized open-label clinical trial was dedicated for comparison the efficacy and safety of three following treatments options for patients with acute thrombosis of the varicose great saphenous vein and location of thrombi in the trunk and/or its large inflows: EVLA close to saphenous vein junction without anticoagulation, EVLA and 7 days of anticoagulation and noninvasive treatment with anticoagulation for 45 days (subcutaneous injections of the fondaparinux 2,5 mg). Class 2 compression stockings are used in all patients. Adverse outcomes are recorded at 7, 45 and 90 days after randomization. These include the progression of superficial vein thrombosis, recurrent superficial vein thrombosis, thrombosis involvement of the superficial segment of the perforating vein up to the fascia, deep vein thrombosis according to compression ultrasound, and pulmonary embolism with symptoms. Bleedings according to the World Society of Thrombosis and Hemostasis and the Academic Research Consortium classification as well other complications are also recorded. The first 30 patients included in the study have a low incidence of venous thrombosis risk factors and localization of the thrombus relatively far from the saphenofemoral junction. EVLA resulted in persistent cessation of venous blood flow at the intervention site. New

episodes of venous thrombosis were noted only in the group of medical treatment — deep vein thrombosis of the contralateral tibia 5 days after stopping of 45-day treatment with fondaparinux and thrombus in the recanalized inflow of the great saphenous vein without involving its trunk at the 21<sup>st</sup> day after stopping of 45-day injection of fondaparinux. There were no complications in the area of intervention and bleedings.

**Keywords:** venous thrombosis, superficial vein thrombosis, great saphenous vein thrombosis, endovenous laser ablation, fondaparinux.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the framework of the State task "Choosing the optimal method of treatment of acute ascending varicothrombophlebitis of the veins of the lower extremities: comparison of the results of endovenous laser obliteration of the great saphenous vein and conservative therapy", UDC 61:577.1, Registration No. 121021100116-2.

Kaperiz K. A. ORCID: 0000-0002-8411-8609, Rastatueva A. O. ORCID: 0000-0002-4642-009X, Yavelov I. S. \* ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: yavelov@yahoo.com

**Received:** 30/10-2022

**Revision Received:** 03/11-2022

**Accepted:** 07/11-2022

**For citation:** Kaperiz K. A., Rastatueva A. O., Yavelov I. S., Drapkina O. M. Comparison of endovenous laser ablation and conservative treatment in acute thrombophlebitis of the varicose great saphenous vein: rationale, design and first results of clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3461. doi:10.15829/1728-8800-2022-3461. EDN CWWLXG

ТФПВ — тромбоз поверхностных вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, BARC — Bleeding Academic Research Consortium (Академический исследовательский консорциум), COVID-19 — COronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международное общество по тромбозу и гемостазу), SF-36 — Health status survey — The Short Form-36 (опросник), EQ-5D — European Quality of Life Questionnaire (Европейский опросник оценки качества жизни), CIVIQ20 — Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (Оценка качества жизни пациента с хронической венозной недостаточностью).

## Введение

Тромбофлебит поверхностных вен (ТФПВ) нижних конечностей — одно из наиболее распространенных осложнений хронического заболевания вен, протекающего с их варикозной трансформацией. Наиболее опасное осложнение ТФПВ — распространение тромбоза на глубокие вены с возникновением тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). В настоящее время для лечения ТФПВ с умеренным риском перехода тромба на глубокие вены рекомендуется достаточно длительное (как минимум 45 дней) подкожное введение препаратов гепарина или фондапаринукса натрия в сочетании с эластической компрессией нижней конечности [1-10]. При локализации проксимальной границы тромба в магистральных венах или их

притоках дальше 3 см от соустья в силу лучшей изученности приоритетным считается использование фондапаринукса натрия. Вместе с тем, лечение антикоагулянтами сопряжено с риском кровотечений и у ряда больных может быть противопоказано или досрочно прекращено из-за возникновения осложнений или по иным, в т.ч. немедицинским, соображениям.

Предотвратить распространение ТФПВ на глубокие вены нижних конечностей (ВНК) способно механическое разобщение поверхностной и глубокой венозных систем на уровне соустья большой или малой подкожных вен. Однако при этом может сохраняться опасность перехода тромбоза на глубокую венозную систему через перфорантные вены, а также возникновения тромбоза культи в области

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Стандартный подход к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей с умеренным риском перехода на глубокие вены — как минимум 45-суточное парентеральное введение антикоагулянтов. Накапливаются факты о возможности эндовенозной лазерной облитерации в области свободного от тромба соустья большой или малой подкожных вен без длительного использования антикоагулянтов.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Первый опыт сравнительного изучения стандартного медикаментозного и малоинвазивного подходов к лечению острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены свидетельствует в пользу безопасности эндовенозной лазерной облитерации в области ее соустья с последующим краткосрочным применением антикоагулянта или полным отказом от антикоагулянтной терапии.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The standard approach to the treatment of superficial lower limb vein thrombosis with a moderate risk of thrombus propagation to deep venous system is at least 45 days of parenteral anticoagulation. Evidence is accumulating about the possibility of endovenous laser obliteration in the region of the anastomosis of the large or small saphenous veins free from thrombus without long-term use of anticoagulants.

#### What might this study add?

- The first experience of a comparative study of standard medical and minimally invasive approaches to the treatment of acute ascending varicose thrombophlebitis of the great saphenous vein testifies in favor of the safety of endovenous laser ablation in the area of junction, followed by short-term use of an anticoagulant or a complete rejection of anticoagulant therapy.

соустья, оставшейся после инвазивного вмешательства. Поэтому по современным представлениям инвазивное лечение ТФПВ не освобождает от необходимости использования антикоагулянтов [1, 2].

Вместе с тем, появляются свидетельства того, что малоинвазивное воздействие в области соустья — облитерация после эндовенозного воздействия лазера — может оказаться достаточно безопасным при остром варикотромбофлебите даже без последующего длительного использования антикоагулянтов.

В 2012г было опубликовано первое сообщение о случае успешного лечения восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены с помощью эндовенозного воздействия лазера [11]. Позднее были представлены результаты 10-летнего опыта лечения ТФПВ у 40 больных с наличием варикозно измененных вен при использовании термооблитерации проксимального участка большой или малой подкожной вен с использованием радиочастотной энергии или лазера [12]. Процедуры выполнены на 41 конечности в первые 38 (в среднем, через 13,7) дней после постановки диагноза, преобладали вмешательства на большой подкожной вене. К обязательным условиям относили наличие как минимум 6-сантиметрового сегмента, свободного от тромба, в проксимальном участке вены. Антикоагулянты не использовались, в 2 случаях эндовенозное вмешательство сочеталось с легированием проксимального участка подкожной вены. У большинства больных эндовенозной облитерации предшествовала тромбэктомия. В по-

следующие 3 мес. из-за возобновления кровотока повторная процедура облитерации потребовалась 3 (7,9%) больным, отмечен 1 эпизод тромбоза глубоких вен голени. При этом, согласно представленным данным, лечение получали больные, редко имевшие наиболее существенные факторы риска возникновения венозного тромбоза.

Казаренко А. Г. и др. опубликовали результаты лечения 188 больных острым варикотромбофлебитом большой подкожной вены и локализацией верхней границы тромба на бедре (достаточно далеко от сафено-фemorального соустья) с помощью эндовенозной лазерной коагуляции<sup>1</sup>. При этом во всех случаях, как минимум 7 дней после вмешательства, вводились профилактические дозы препаратов гепарина и до 1 мес. после операции рекомендовалось использовать компрессионные чулки 2-го класса компрессии с переходом на профилактическое ношение компрессионного трикотажа. Непосредственный технический результат был достигнут во всех случаях, однако для обеспечения полной облитерации ствола большой подкожной вены повторное вмешательство потребовалось 6 (3,28%) больным. При продлении наблюдения до 1 года по всем случаям отмечался фиброз большой подкожной вены. На 2-3 сут. после операции отмечено практически полное купирование болевого

<sup>1</sup> Казаренко А. Г., Бородулин А. В., Колесниченко А. Ю. и др. Эндовенозная лазерная коагуляция при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей. 9-й Санкт-Петербургский Венозный Форум. <https://www.angiolsurgery.org/events/2016/12/01/materials.pdf>. (1-2.12.2016).

Таблица 1

## Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Основные критерии невключения
1. Возраст $\geq 18$ лет.	1. Время от начала симптомов $> 3$ нед.
2. Острый тромбоз флебит варикозно измененных поверхностных ВНК с локализацией тромба в стволе большой подкожной вены на расстоянии не $< 5$ см от сафено-фemorального соустья и/или в ее крупных притоках.	2. Ультразвуковые признаки тромбоза глубоких ВНК.
3. Подписанное информированное согласие.	3. Подозрение на ТЭЛА.
	4. Расположение тромботических масс ближе, чем на 5 см к соустью большой подкожной вены.
	5. Тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции.
	6. Двусторонний тромбоз подкожных ВНК.
	7. Тромбоз малой подкожной вены.
	8. Тромбоз поверхностных вен, связанный со склеротерапией.
	9. Тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА в анамнезе.
	10. Тромбоз поверхностных ВНК в ближайшие 3 мес.
	11. Уровень гемоглобина $< 90$ г/л.
	12. Содержание тромбоцитов в крови $< 100 \times 10^9$ /л.
	13. Расчетная скорость клубочковой фильтрации $< 20$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .
	14. Масса тела $< 50$ кг.
	15. Выраженное ожирение (ИМТ $> 40$ кг/м <sup>2</sup> ).
	16. Аллергия к фондапаринуксу натрия и местным анестетикам.
	17. Использование антикоагулянтов для лечения данного эпизода венозного тромбоза.
	18. Необходимость регулярного приема антикоагулянтов или возможное появление потребности в антикоагулянтах в период исследования из-за сопутствующих заболеваний.
	19. Необходимость приема более чем одного антиагреганта.
	20. Необходимость регулярного приема нестероидных противовоспалительных средств (за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозе $< 325$ мг/сут.).
	21. Высокий риск кровотечений по мнению исследователя.
	22. Активное клинически значимое кровотечение.
	23. Клинически значимое кровотечение в последние 30 сут.
	24. Крупная операция, тяжелая травма головы в ближайшие 90 сут.
	25. Офтальмологическая, спинальная операция, операция на головном мозге в предшествующие 12 мес.
	26. Геморрагический инсульт в анамнезе.
	27. Заболевания желудочно-кишечного тракта с высоким риском кровотечений (активная язва желудка или 12-перстной кишки и другие).
	28. Документированный геморрагический диатез.
	29. Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление $> 180$ или диастолическое $> 110$ мм рт.ст.).
	30. Известное злокачественное новообразование (включая онкогематологические заболевания).
	31. Острое заболевание, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
	32. Аутоиммунное заболевание с сохраняющейся активностью, продолжающееся лечение аутоиммунного заболевания.
	33. Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса и/или с сохраняющимся выраженным отеком синдромом.
	34. Заболевания легких с хронической дыхательной недостаточностью III ст.
	35. Бактериальный эндокардит.
	36. Тяжелые печеночная недостаточность.
	37. Известная выраженная тромбофилия (антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, фактор V Лейден, протромбин G20210A).
	38. Ограниченная подвижность с невозможностью расширения двигательной активности.
	39. Беременность, кормление грудью.
	40. Злоупотребление алкоголем, запрещенными препаратами, выраженные когнитивные расстройства, а также другие причины и обстоятельства, указывающие на ожидаемую низкую приверженность к лечению.
	41. Отказ следовать плану визитов и обследований, предусмотренному протоколом данного клинического испытания, включая невозможность подкожных инъекций в домашних условиях.

Примечание: ВНК — вены нижних конечностей, ИМТ — индекс массы тела, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

синдрома. Случаев тромбоза глубоких вен, ТЭЛА не было. Сведений для оценки наличия факторов риска возникновения венозного тромбоза в короткой публикации нет.

В несравнительное исследование Кургина-на Х. М. и Раскина В. В. было включено 57 больных

острым восходящим варикотромбофлебитом [13]. В амбулаторных условиях была проведена эндовенозная лазерная облитерация свободных от тромба участков большой подкожной (48 случаев) и малой подкожной вен (9 вмешательств) в области их соустий. У пациентов отмечалась несостоятельность

клапанов сафено-фemorального и сафено-подплечного соустьев с рефлюксом крови по подкожным венам. Необходимым условием было наличие свободного от тромба участка вены не <7 см до соустья. После вмешательства в течение 7 дней вводили профилактические дозы низкомолекулярного гепарина энноксапарина, и рекомендовали до 3 нед. носить компрессионный трикотаж 2-го класса компрессии. На следующий день после вмешательства облитерация целевой вены была достигнута у всех больных, и сохранялась при наблюдении до 1 года. Случаев рецидива ТФПВ, перехода тромбоза на глубокие вены и ТЭЛА не было. Сведений для оценки наличия факторов риска возникновения венозного тромбоза у изученных больных в работе нет.

Таким образом, при всей привлекательности эндовенозной лазерной облитерации при лечении тромбофлебита варикозно измененных поверхностных вен нижних конечностей, данные о ее эффективности и безопасности пока немногочисленны. Остается также невыясненным, нужно ли после выполнения подобных вмешательств использовать антикоагулянты, а если да — то в течение какого срока. Наилучшим способом прояснить сохраняющиеся неясности является сопоставление этих подходов в рамках проспективного рандомизированного клинического исследования.

**Замысел клинического исследования.** Исследование по сопоставлению стандартного медикаментозного и малоинвазивного подходов к лечению восходящего тромбофлебита варикозно измененных поверхностных ВНК является проспективным одноцентровым рандомизированным открытым и выполняется на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Его проведение одобрено Этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Включение в исследование проводится после подписания информированного согласия. Больные обследуются и лечатся амбулаторно.

Рандомизация осуществляется после дообследования в день постановки диагноза или на следующий день. Для рандомизации используется генератор случайных чисел. Лечение начинается в день рандомизации.

Больные распределяются на 3 группы.

**Группа 1.** Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены без использования антикоагулянтов в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2-го класса компрессии) в течение 45 дней.

**Группа 2.** Эндовенозная лазерная облитерация в области соустья большой подкожной вены и 7 день антикоагулянтной терапии (фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз/сут.; первая инъекция после операции) в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2-го класса компрессии) в течение 45 дней.

**Группа 3.** Антикоагулянтная терапия (фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз/сут.) в течение 45 дней в сочетании с компрессионной терапией (компрессионные чулки 2-го класса компрессии) в течение 45 дней.

**Критерии включения и исключения в исследование** представлены в таблице 1.

**Методы обследования.** Во время скрининга анализируются данные анамнеза и оценивается клиническая симптоматика.

Клинические симптомы и проявления оцениваются в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), в дни 7, 45 и 90 после рандомизации.

В день рандомизации, через 7, 45 и 90 дней после включения в исследование производят:

- оценку выраженности болевого синдрома с использованием 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы и 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкалы;

- оценку состояния здоровья и качества жизни с использованием анкеты оценки качества жизни SF-36 (Health status survey — The Short Form-36) и опросника по здоровью EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire);

- оценку состояния здоровья и качества жизни пациентов с хронической венозной недостаточностью с помощью опросника CIVIQ20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire).

Компрессионная ультрасонография ВНК выполняется по стандартному протоколу с обязательной оценкой глубоких ВНК в день рандомизации, на следующий день (в группах 1 и 2), в дни 7, 45 и 90 после рандомизации. Исследование выполняется внепланово при утяжелении клинической симптоматики, подозрении на распространение венозного тромбоза.

**Лабораторные методы обследования.** На этапе скрининга выполняются общий (клинический) развернутый анализ крови, общий анализ мочи, оцениваются активность аспаргиновой и аланиновой аминотрансфераз, концентрация общего билирубина, креатинина и глюкозы в крови.

Уровень гемоглобина и гематокрит повторно оцениваются на 7 день у всех больных и на 45 день в группе 3.

Общий анализ мочи повторно оценивается на 7 день в группах 2 и 3 и на 45 день в группе 3.

**Конечные точки.** Оценка конечных точек проводится через 7, 45 и 90 дней после рандомизации.

**Конечные точки, характеризующие эффективность.** В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, рассматривается сумма случаев тромбоза глубоких ВНК, ТЭЛА с симптомами нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента

Таблица 2

## Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение показателя
Число изученных больных	30
Возраст (лет)	48,5 (34,8; 65,3); от 18 до 77
Мужской пол	8 (26,7%)
Данные анамнеза	
Артериальная гипертензия	7 (23,3%)
Сахарный диабет	0
Курение	2 (6,7%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,1±4,4
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	3 (10,0%)
Ишемическая болезнь сердца	0
Периферический атеросклероз	0
Хроническая сердечная недостаточность	1 (3,3%)
Нарушения ритма сердца	1 (3,3%)
Инсульт/транзиторная ишемическая атака	0
Заболевания легких	0
Аутоиммунные заболевания	1 (3,3%)
Злокачественные новообразования	0
Перенесенный COVID-19	3 (10,0%)
Вакцинация от COVID-19	8 (26,7%)
Потенциальные источники кровотечений	2 (6,7%)
Тромбозы и тромбоземболии (за исключением тромбоза поверхностных ВНК)	0
Тромбоз поверхностных ВНК	3 (10,0%)
Характеристика текущего эпизода варикотромбофлебита	
Длительность (сут.)	5,0 (4,0; 9,0)
Провоцирующие факторы	7 (23,3%)
Динамика симптомов и проявлений до рандомизации:	
— без изменений	19 (63,3%)
— утяжеление	8 (26,7%)
— улучшение	3 (10,0%)
Распространенность:	
— ствол большой подкожной вены	28 (93,3%)
— крупные притоки большой подкожной вены	22 (73,3%)
Расстояние от проксимального участка тромба до сафено-фemorального соустья (см)	40,5±9,6 (от 6,5 до 54)
Протяженность тромба, измеренная курвиметром (см)	7,5 (5,9; 9,3)

Примечание: для дискретных показателей — число больных, в скобках — доля от общего числа изученных больных; для непрерывных величин представлены среднее и стандартное отклонение при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах; ВНК — вены нижних конечностей, ИМТ — индекс массы тела, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

перфорантной вены до уровня фасции до 45-го дня после рандомизации.

Нарастание тромбоза поверхностных вен констатируется при увеличении размера тромба как минимум на 2 см. Рецидив тромбоза констатируется при выявлении тромба в другой поверхностной вене, не связанного с увеличением исходного тромба, или при выявлении нового тромба в той же вене, отграниченного от исходного участком вены без признаков тромбоза длиной как минимум 10 см. ТЭЛА диагностируется при наличии объективного подтверждения при компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий, легочной ангиографии или на аутопсии. Тромбоз глубоких и поверхностных вен необходимо подтвердить при компрессионной ультрасонографии.

К вторичным конечным точкам, характеризующим эффективность, относятся:

— сумма случаев тромбоза глубоких ВНК, тромбоземболии легочных артерий с симптомами, нарастания тромбоза поверхностных вен, рецидива тромбоза поверхностных вен или вовлечения в тромбоз надфасциального сегмента перфорантной вены до уровня фасции до 7-го и 90-го дня после рандомизации;

— сумма случаев смерти, тромбоза глубоких ВНК с симптомами, тромбоземболии легочных артерий с симптомами, нарастания или рецидива тромбоза в поверхностных венах с симптомами;

— потребность в дополнительных хирургических вмешательствах в связи с текущим тромбозом подкожных ВНК;

— динамика выраженности болевого синдрома (по данным 10-балльной цифровой рейтинговой шкалы и 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкалы);

— динамика показателей состояния здоровья и качества жизни (по опросникам SF-36, EQ-5D и CIVIQ20).

**Конечные точки, характеризующие безопасность.**

В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, рассматриваются крупные кровотечения по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу — ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) до 45-го дня после рандомизации [14, 15].

К вторичным конечным точкам, характеризующим безопасность, относятся:

— крупные кровотечения по критериям ISTH до 7-го и 90-го дня после рандомизации;

— все кровотечения, оцененные как крупные, клинически значимые некрупные и мелкие по критериям ISTH;

— кровотечения, оцененные по критериям Академического исследовательского консорциума — BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [16];

— осложнения в месте инвазивного вмешательства (болезненность, гематома, воспаление, инфекция);

— динамика уровня гемоглобина и гематокрита (день 7 и день 45);

— наличие и выраженность гематурии (день 7 и день 45).

## Результаты

**Первые результаты клинического исследования.**

Ниже представлены данные о первых 30 больных, включенных в исследование (таблица 2).

Медиана возраста составляла 48,5 лет, в основном изучены больные женского пола (73,3%). Хронические заболевания — факторы риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений — отмечались редко. Курили 6,7% рандомизированных, ожирение отмечено у 10,0%, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса в сочетании с фибрилляцией предсердий — у 1 больного, аутоиммунное заболевание (склеродермия) — у 1. Внешние факторы, способные спровоцировать венозный тромбоз, выявлены у 7 (23,3%) больных — значительная физическая нагрузка с обездвиживанием у 1, травма у 4, длительный авиаперелет у 1, недавно перенесенный COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) у 1. Предшествующие эпизоды варикотромбофлебита отмечались в 3 случаях. Кроме того, в большинстве случаев проксимальный участок тромба локализовался достаточно далеко от сафено-фemorального соустья.

Возможные источники кровотечений (геморрой) имелись у 2 (6,7%) больных.

Таким образом, очевидно, что речь идет преимущественно о больных с низким риском рецидивирования варикотромбофлебита и возникновения кровотечений.

До включения в исследование для лечения больные не принимали антикоагулянты, в 1 случае для лечения текущего эпизода варикотромбофлебита использовалась ацетилсалициловая кислота (отменена при включении в исследование).

У 22 больных, подвергнутых эндоваскулярной лазерной облитерации в области соустья большой подкожной вены, достигнуто стойкое прекращение кровотока в месте вмешательства. Осложнений в области вмешательства не отмечено.

За период наблюдения тромботические осложнения отмечены у 2 больных из группы неинвазивного лечения. У одного из них через 5 дней после прекращения 45-дневного лечения фондапаринуксом натрия при компрессионной ультрасонографии наряду с начальной реканализацией исходного тромбоза ствола и притоков большой подкожной вены справа был выявлен бессимптомный тромбоз глубокой вены голени на контралатеральной конечности. У этого больного до включения в исследование уже отмечались эпизоды тромбоза поверхностных вен. Во втором случае после 45-дневного лечения фондапаринуксом натрия отмечена удовлетворительная реканализация исходного тромбоза ствола и притоков большой подкожной вены слева. На 21-й день после отмены 1,5-месячного введения фондапаринукса натрия появилось болезненное уплотнение и покраснение в нижней трети левой голени. Был обнаружен тромб в реканализированном притоке большой подкожной вены без вовлечения ее ствола.

Кровотечений отмечено не было.

## Заключение

Первый опыт сравнительного изучения стандартного медикаментозного и малоинвазивного подходов к лечению острого восходящего варикотромбофлебита большой подкожной вены у больных с низким риском прогрессирования и рецидива тромбоза свидетельствует в пользу безопасности эндовенозной лазерной облитерации в области ее соустья с последующим краткосрочным лечением антикоагулянтом или полным отказом от антикоагулянтной терапии, и указывает на возможность продолжения клинического испытания.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках Государственного задания "Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии", УДК 61:577.1, регистрационный № 121021100116-2.

## Литература/References

1. Bokeriya LA, Zatevahn II, Kiriyeenko AI, et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;9(4-2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1-52.
2. Stoyko YuM, Kirienko AI, Ilyuhin EA, et al. Diagnosis and treatment of superficial limb vein thrombophlebitis. Recommendations of the Association of Phlebologists of Russia. *Phlebology*. 2019;13(2):78-97. (In Russ.) Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78-97. doi:10.17116/flebo20191302178.
3. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-38. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830.
4. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160:e545-608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.056.
5. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;29:1248-63. doi:10.1093/eurjpc/zwab088.
6. Kakkos SK, Manjit G, Baekgaard N, et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61:9-82. doi:10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
7. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363:1222-32. doi:10.1056/NEJMoa0912072.
8. Duffett L, Kearon C, Rodger M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019;119:479-89. doi:10.1055/s-0039-1677793.
9. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1026-35. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x.
10. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:E-105-13. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
11. Enzler M, Russell D, Schimmelpfennig J. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:726-8. doi:10.1016/j.ejvs.2012.02.012.
12. Gradman WS. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. *Phlebology*. 2015;30:204-9. doi:10.1177/0268355513514047.
13. Kurginyan HM, Raskin VV. Endovascular treatment of acute lower limb venous thrombophlebitis in patients with varicose veins. *Surgery. Hirurgia. Journal named by NI Pirogov*. 2019;10:50-4. (In Russ.) Кургинян Х.М., Раскин В.В. Эндоваскулярное лечение острого тромбоза поверхностных вен нижних конечностей у пациентов с варикозной болезнью. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;10:50-4. doi:10.17116/hirurgia201910150.
14. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
15. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients *J Thromb Haemost*. 2010;8:202-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.

# Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры?

Самородская И. В.<sup>1</sup>, Бубнова М. Г.<sup>1</sup>, Акулова О. А.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУ "Курганский областной кардиологический диспансер". Курган, Россия

**Цель.** Оценка показателей смертности (ПС) от острых форм (ОФ) ишемической болезни сердца (ИБС) в пятилетних возрастных группах (ПВГ) (20-85+ лет) и вклада в смертность от всех причин в 2019-2020гг.

**Материал и методы.** Из данных Центра демографических исследований Российской экономической школы отобраны ПС от всех причин, смертности от ОФ ИБС (коды I21.0-9; I22.0-9; I20, I24.1-9) в ПВГ (от 20-24 лет до группы 85+ включительно) мужчин и женщин в соответствии с "Краткой номенклатурой причин смерти Росстата" (КНПСР) из расчета на 1 млн населения в 2019 и 2020гг. Определен вклад (в %) ОФ ИБС в смертность от всех причин, вклад каждой из ОФ ИБС в смертность от ОФ ИБС, отношение показателей смертности мужчин/женщин.

**Результаты.** Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин среди мужчин разных ПВГ составляет от 1,2 до 7,9% (50-54 лет), среди женщин от 0,9 до 5,5% (65-69 лет) и имеет характер параболической зависимости от возраста. В каждой последующей ПВГ ПС от всех ОФ ИБС выше по сравнению с предыдущей, однако, в ПВГ до 60 лет преобладает доля "другие формы острой ИБС" (от 51% до 100%), а после 60 лет — инфаркт миокарда (ИМ) (от 56% до 78%). По всем ОФ ИБС в 2019-2020гг. ПС среди мужчин выше ПС среди женщин: максимум в 25 раз от повторного ИМ в ПВГ 40-44 лет в 2020г; в 7 раз от острого ИМ в ПВГ 40-44 года в 2019г; и в 4,5 раза от "других форм острой ИБС" в ПВГ 50-54 лет в 2019г. В 2020г по сравнению с 2019г отмечен рост ПС от всех ОФ ИБС, за исключением ПВГ 25-29 лет среди женщин и ПВГ мужчин с 20 до 34 лет.

**Заключение.** Выявленные структурные половозрастные особенности ПС от ОФ ИБС могут быть обусловлены подходами к диагностике и установлению в качестве причины смерти разных ОФ ИБС и требуют создания в Российской Федерации методологического протокола или алгоритма установления в качестве причины смерти разных ОФ ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, пятилетние возрастные группы, смертность, острый коронарный синдром.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 30/10-2022

Рецензия получена 04/11-2022

Принята к публикации 05/11-2022



**Для цитирования:** Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Драпкина О. М. Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3460. doi:10.15829/1728-8800-2022-3460. EDN MNZDMQ

## Male and female mortality rates due to acute types of coronary artery disease in five-year age groups in the Russian Federation: what do the numbers mean?

Samorodskaya I. V.<sup>1</sup>, Bubnova M. G.<sup>1</sup>, Akulova O. A.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Kurgan Regional Cardiology Dispensary. Kurgan, Russia

**Aim.** To assess mortality rates due to acute types of coronary artery disease (CAD) in five-year age groups (20-85+ years) and the contribution to all-cause mortality in 2019-2020.

**Material and methods.** From the Center for Demographic Research of the Russian Economic School, data on all-cause and acute CAD mortality rates were selected (codes: I21.0-9; I22.0-9; I20, I24.1-9) in five-year age groups (from 20-24 years to the group 85+ inclusive) of men and women per 1 million population in 2019 and 2020. The contribution (in %) of acute types of CAD to all-cause mortality, the

contribution of each disease to mortality, and the ratio of male/female mortality rates were determined.

**Results.** The contribution of all acute types of CAD to all-cause mortality among men of different 5-year age groups ranges from 1,2 to 7,9% (50-54 years), among women from 0,9 to 5,5% (65-69 years) and has the character parabolic dependence on age. In each subsequent 5-year age groups, mortality rates due to acute CAD is higher compared to the previous one. However, in age groups up to 60 years, the share of "other forms of acute CAD" prevails (from 51% to 100%),

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

[Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Акулова О. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4302-258X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

and after 60 years — myocardial infarction (MI) (from 56% to 78%). For all acute types of CAD in 2019-2020, mortality rate among men is higher than among women: a maximum of 25 times from recurrent MI in age group of 40-44 years in 2020; 7 times — from acute MI in age group of 40-44 years in 2019; and 4,5 times from "other forms of acute CAD" in age group of 50-54 years in 2019. In 2020, compared to 2019, there was an increase in mortality from all acute CAD, with the exception of age group of 25-29 years among women and 20-34 years among men.

**Conclusion.** The identified structural age-sex features of mortality from acute CAD may be due to approaches to diagnosis and identification of various CAD forms as the cause of death and require the creation in the Russian Federation of a methodological protocol or algorithm for determining the cause of death of various acute types of CAD.

**Keywords:** coronary artery disease, myocardial infarction, five-year age groups, mortality, acute coronary syndrome.

**Relationships and Activities:** none.

Samorodskaya I. V.\* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Akulova O. A. ORCID: 0000-0002-4302-258X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
samor2000@yandex.ru

**Received:** 30/10-2022

**Revision Received:** 04/11-2022

**Accepted:** 05/11-2022

**For citation:** Samorodskaya I. V., Bubnova M. G., Akulova O. A., Drapkina O. M. Male and female mortality rates due to acute types of coronary artery disease in five-year age groups in the Russian Federation: what do the numbers mean? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3460. doi:10.15829/1728-8800-2022-3460. EDN MNZDMQ

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МНК — метод наименьших квадратов, ОКС — острый коронарный синдром, ОФ — острые формы, ПВГ — пятилетние возрастные группы, ПС — показатели смертности, РФ — Российская Федерация.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Смертность от острых форм (ОФ) ишемической болезни сердца (ИБС) среди мужчин и женщин увеличивается с возрастом и различается между полами. Имеются значительные различия в стандартизованных показателях смертности от ОФ ИБС между регионами и странами.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Выявлены структурные особенности смертности от ОФ ИБС в пятилетних возрастных группах мужчин и женщин, которые в значительной степени могут быть обусловлены подходами к установлению основной причины смерти и кодированию. Представлены предложения, которые позволят унифицировать критерии установления ОФ ИБС в качестве основной причины смерти и уменьшить вариабельность показателей, обусловленных субъективными факторами.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Mortality from acute types of coronary artery disease (CAD) among men and women increases with age and differs between sexes. There are significant differences in standardized mortality rates from acute CAD between regions and countries.

#### What might this study add?

- Structural features of mortality from acute CAD in five-year age groups of men and women were revealed, which can be largely determined by approaches to establishing the main cause of death and coding. Proposals are presented that will make it possible to unify the criteria for establishing acute CAD as the main cause of death and to reduce the variability of indicators due to subjective factors.

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) несет на себе бремя примерно одной трети всех смертей в западных странах среди лиц >35 лет [1]. По сведениям различных национальных регистров, отмечается существенная разница между полами по уровню ранней и отдаленной смертности от ИБС, однако до сих пор не установлены общие закономерности половозрастной смертности. По данным метаанализа, опубликованного в июне 2022г, женщины с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют худшую общую краткосрочную и долгосрочную выживаемость от всех причин по срав-

нению с мужчинами [2]. Объединенный результат 7 французских регистров показал, что женщины чаще умирают в первый год после острого инфаркта миокарда (ИМ), у них в 3 раза выше госпитальная летальность, чем у мужчин [3]. В большинстве исследований отмечается, что половые различия в смертности после ИМ зависят от возраста [4], более высокий риск постинфарктной смерти среди женщин выражен в более молодых возрастных группах [5], эта разница уменьшается после 60 лет и больше не наблюдается у пожилых женщин [6]. Подобные тенденции отмечены и в Нидерландах: годовичная смертность от ОКС была выше у женщин,

Таблица 1

ПС от ОФ ИБС (на 1 млн населения соответствующей возрастной группы)  
у мужчин в РФ в 2019-2020гг

Причина смерти, показатель	Код в МКБ-10	Возрастная группа, лет													
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2019г															
Острый ИМ, п	I21	3	6	17	41	112	207	350	583	857	1195	1501	1900	2378	2599
Доля от всех ОФ ИБС, %		16,7	15,0	17,3	19,8	27,1	31,0	34,9	39,4	41,5	46,5	50,0	49,8	53,1	52,0
Повторный ИМ, п	I22	0	1	3	8	23	58	103	191	320	466	625	836	930	1010
Доля от всех ОФ ИБС, %		0,0	2,5	3,1	3,9	5,6	8,7	10,3	12,9	15,5	18,1	20,8	21,9	20,8	20,2
Другие формы острой ИБС, п	I20, I24.1-9	15	33	78	158	279	403	551	704	887	911	876	1081	1173	1391
Доля от всех ОФ ИБС, %		83,	82,5	79,6	76,3	67,4	60,3	54,9	47,6	43,0	35,4	29,2	28,3	26,2	27,8
Все формы острой ИБС, п	I20-I24.9	18	40	98	207	414	668	1004	1478	2064	2572	3002	3817	4481	5000
Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин, %	I20-I24.9	1,3	2,0	2,8	3,7	5,3	7,0	7,7	7,9	7,3	6,6	5,7	5,0	4,2	3,2
2020г															
Острый ИМ, п	I21	2	6	17	47	114	224	405	636	941	1310	1712	2058	2607	2853
Доля от всех ОФ ИБС, %		11,1	15,0	17,3	21,9	26,6	30,9	37,7	40,9	43,6	47,8	52,1	51,6	54,1	52,6
Повторный ИМ, п	I22	0	1	3	11	25	62	97	180	306	449	618	785	949	955
Доля от всех ОФ ИБС, %		0,0	2,5	3,1	5,1	5,8	8,6	9,0	11,6	14,2	16,4	18,8	19,7	19,7	17,6
Другие формы острой ИБС, п	I20, I24.1-9	16	33	78	157	290	438	572	738	910	980	955*	1145	1260	1617
Доля от всех ОФ ИБС, %		88,	82,5	79,6	73,0	67,6	60,5	53,3	47,5	42,2	35,8	29,1	28,7	26,2	29,8
Все формы острой ИБС, п	I20-I24.9	18	40	98	215	429	724	1074	1554	2157	2739	3285	3988	4816	5425
Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин, %		1,2	1,9	2,7	3,7	5,1	6,8	7,4	7,3	6,7	5,9	5,0	4,3	3,6	2,8

Примечание: \* — данный показатель не поддерживает общую тенденцию ряда. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы.

чем у мужчин (7,3 vs 5,6%,  $p < 0,001$ ), но взаимосвязь между полом и смертностью зависела от возраста и была более высокой у женщин  $\leq 71$  года, но более низкой у пожилых женщин по сравнению с мужчинами [7].

По данным ретроспективного анализа (2010-2014гг) на базе Национальной выборки (National Inpatient Sample, NIS) в США, для стационарных пациентов с острым ИМ в возрасте от 18 до 45 лет, не было различий между женщинами и мужчинами в госпитальной летальности от всех причин, в т.ч. при анализе подгрупп ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST передней стенки и ИМ с подъемом сегмента ST не передней стенки [8]. В Германии за период 2004-2015гг в разных возрастных группах отмечались неоднородные тенденции в смертности от острого ИМ [9]. В Российской Федерации (РФ) средние величины стандартизо-

ванных показателей смертности (ПС) по каждой из острых форм (ОФ) ИБС среди мужчин были статистически значимо выше, чем среди женщин как в 2015г ( $p < 0,0001$ ), так и в 2019г ( $p < 0,0001$ ) [10]. По-видимому, возраст является фактором, определяющим тенденции половых различий в смертности от ОФ ИБС в разные годы наблюдений и в разных странах. В клиническом обзоре, опубликованном в 2020г от имени Европейского общества кардиологов, говорится, что клинические исходы ОКС у женщин по-прежнему хуже, чем у мужчин, но гендерные переменные, которые способствуют уязвимости к ОКС, остаются в значительной степени неизвестными [11].

В то же время ОФ ИБС представляют неоднородную группу заболеваний/состояний и ПС. Вероятно, это зависит от диагностических критериев, возможностей применения тех или иных методов

Таблица 2

ПС от ОФ ИБС (на 1 млн населения соответствующей возрастной группы)  
у женщин в РФ в 2019-2020гг

Причина смерти, показатель	Код в МКБ-10	Возрастная группа, лет													
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2019г															
Острый ИМ, п	I21	1	1	2	6	16	32	62	120	236	464	753	1342	1959	2917
Доля от всех ОФ ИБС, %		25,0	9,1	9,1	13,3	19,0	23,7	31,3	38,1	47,3	55,9	60,2	62,1	60,7	58,1
Повторный ИМ, п	I22	0	0	0	1	4	6	13	26	62	105	193	328	504	681
Доля от всех ОФ ИБС, %		0,0	0,0	0,0	2,2	4,8	4,4	6,6	8,3	12,4	12,7	15,4	15,2	15,6	13,6
Другие формы острой ИБС, п	I20, I24.1-9	3	10	20	38	64	97	123	169	201	261	304	490	765	1422
Доля от всех ОФ ИБС, %		75,0	90,9	90,9	84,4	76,2	71,9	62,1	53,7	40,3	31,4	24,3	22,7	23,7	28,3
Все формы острой ИБС, п	I20-I24.9	4	11	22	45	84	135	198	315	499	830	1250	2160	3228	5020
Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин, %		0,9	1,6	1,8	2,2	3,1	3,9	4,3	4,7	5,1	5,5	5,2	5,0	4,4	3,0
2020г															
Острый ИМ, п	I21	1	0	4	7	19	38	66	139	262	501	850	1370	2051	3031
Доля от всех ОФ ИБС, %		20,0	0,0	16,0	14,0	20,2	27,0	32,0	40,3	48,5	57,8	61,8	63,2	63,3	60,3
Повторный ИМ, п	I22	0	0	0	1	1	3	9	25	53	103	172	288	424	551
Доля от всех ОФ ИБС, %		0,0	0,0	0,0	2,0	1,1	2,1	4,4	7,2	9,8	11,9	12,5	13,3	13,1	11,0
Другие формы острой ИБС, п	I20, I24.1-9	4	9	21	42	74	100	131	181	225	263	353	511	767	1443
Доля от всех ОФ ИБС, %		80,0	100,0	84,0	84,0	78,7	70,9	63,6	52,5	41,7	30,3	25,7	23,6	23,7	28,7
Все формы острой ИБС, п	I20-I24.9	5	9	25	50	94	141	206	345	540	867	1375	2169	3242	5025
Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин, %		1,0	1,2	1,9	2,3	3,0	3,5	3,7	4,3	4,5	4,6	4,5	4,2	3,7	2,7

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы.

диагностики, времени наступления смерти после развития острого состояния и особенностей кодирования отдельных ОФ ИБС. Результаты исследований по изучению смертности от отдельных форм ОФ ИБС в пятилетних возрастных группах (ПВГ) необходимы для совершенствования как лечебно-профилактических мероприятий, так и правил определения первоначальной причины смерти при мультиморбидной патологии и/или неопределенности диагностических критериев ИМ на момент смерти пациента.

Цель исследования — оценка и обсуждение ПС от ОФ ИБС в ПВГ (20-85+) и вклада в смертность от всех причин в 2019-2020гг.

## Материал и методы

Использованы данные Центра демографических исследований Российской экономической школы, доступные на сайте <http://demogr.nes.ru/index.php/ru/>

demogr\_indicat/agreement; для анализа отобраны показатели смертности от всех причин, смертности от ОФ ИБС в ПВГ от 20-24 лет до группы 85+ включительно среди мужчин и женщин отдельно, в соответствии с "Краткой номенклатурой причин смерти Росстата" (КНПСР) из расчета на 1 млн населения соответствующей возрастной группы в 2019 и 2020гг. В КНПСР термину "острый" ИМ соответствуют коды I21.0-9 по Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10); "повторному" ИМ — коды I22.0-9; "другие формы острой ИБС" — коды I20, I24.1-9. Определен вклад (в %) ОФ ИБС в смертность от всех причин в каждой ПВГ, вклад каждой из ОФ ИБС в смертность от ОФ ИБС (для мужчин и женщин отдельно) и отношение показателей смертности мужчин/женщин. Для решения задачи оценки взаимосвязи ПС с возрастом и полом был выбран один из базовых методов регрессионного анализа — метод наименьших квадратов (МНК). Первоначальный анализ графических изображений позволил сделать предположение о том, что для аналитического описания ближе всего будет линейная функция. Идея МНК в данном исследова-

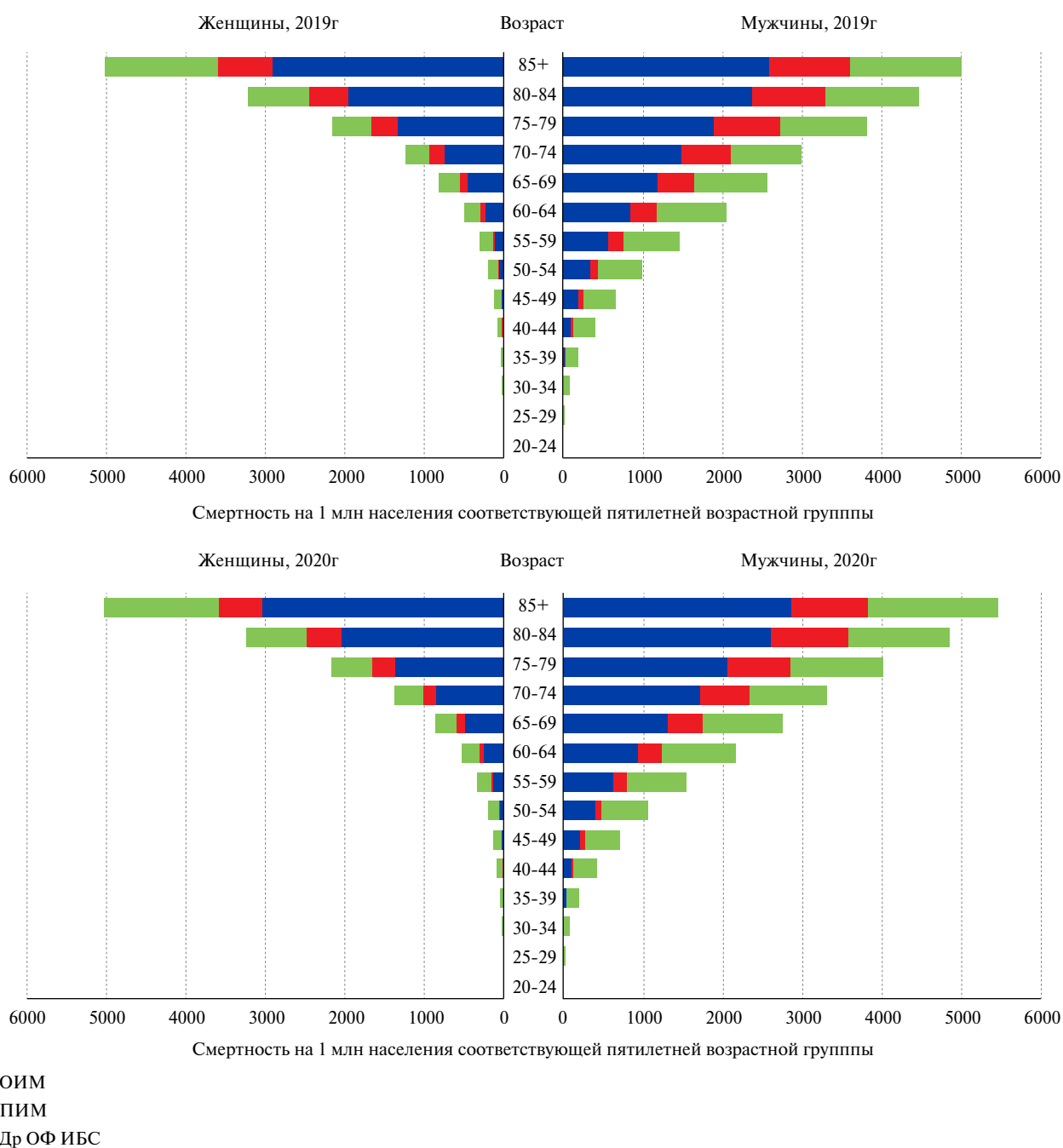


Рис. 1 ПС (на 1 млн населения) от ОФ ИБС в ПВГ у мужчин и женщин в 2019 и 2020гг.

Примечание: Др ОФ ИБС — другие ОФ ИБС, ОИМ — острый ИМ, ПИМ — повторный ИМ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

нии заключается в том, что функцию  $y(x)$  необходимо построить таким образом, где "y" — доля (%) определенной (выбранной) ОФ ИБС от всей острой ИБС, а "x" — значение от 1 до 14, в зависимости от принадлежности к ПВГ, где возрасту 20-24 года — присваивается значение 1, 25-29 лет — 2 и т.д. до возраста 85+, которому присваивается значение  $x=14$ . Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel; оценка различий осуществлялась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (W), значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблицах 1 и 2 представлены повозрастные показатели смертности (на 1 млн населения соответствующей ПВГ) у мужчин (таблица 1) и женщин (таблица 2) от каждой ОФ ИБС, доля каждой ОФ ИБС (%) в структуре острой ИБС, суммарный показатель смертности от всех форм острой ИБС, а также вклад всех ОФ ИБС (%) в смертность от всех причин в соответствующих возрастных группах в 2019 и 2020гг.

Таблица 3

Отношение показателей смертности от ОФ ИБС: мужчины/женщины в РФ в 2019 и 2020гг

Причина смерти	Год наблюдения	Возрастная группа, лет													
		20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Все причины	2019	3,00	2,89	2,93	2,77	2,89	2,76	2,83	2,81	2,89	2,58	2,17	1,76	1,43	0,94
	2020	2,9	2,8	2,8	2,8	2,7	2,6	2,7	2,6	2,7	2,5	2,2	1,8	1,5	1,0
Острый ИМ	2019	3,0	6,0	8,5	6,8	7,0	6,5	5,6	4,9	3,6	2,6	2,0	1,4	1,2	0,9
	2020	2,0	0	4,3	6,7	6,0	5,9	6,1	4,6	3,6	2,6	2,0	1,5	1,3	0,9
Повторный ИМ	2019	0	0	0	8,0	5,8	9,7	7,9	7,3	5,2	4,4	3,2	2,5	1,8	1,5
	2020	0	0	0	11,0	25,0	20,7	10,8	7,2	5,8	4,4	3,6	2,7	2,2	1,7
Другие формы острой ИБС	2019	5,0	3,3	3,9	4,2	4,4	4,2	4,5	4,2	4,4	3,5	2,9	2,2	1,5	1,0
	2020	4,0	3,7	3,7	3,7	3,9	4,4	4,4	4,1	4,0	3,7	2,7	2,2	1,6	1,1
Все формы острой ИБС	2019	4,5	3,6	4,5	4,6	4,9	4,9	5,1	4,7	4,1	3,1	2,4	1,8	1,4	1,0
	2020	3,6	4,4	3,9	4,3	4,6	5,1	5,2	4,5	4,0	3,2	2,4	1,8	1,5	1,1

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

**Показатели смертности от ОФ ИБС в ПВГ среди мужчин в 2019 и 2020гг**

При анализе повозрастной смертности от острого ИМ у мужчин в 2019г выявлено, что уровень смертности неуклонно повышается в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей в 2,0-1,7 раза до возраста 54 лет включительно; с 55 до 75 лет темп роста смертности тормозится: повышение уровня смертности в последующих ПВГ происходит в 1,4-1,5 раза; с возраста 70 лет — в 1,3-1,1 раза, достигнув своего максимального значения в группе "85+". Смертность от повторного ИМ у мужчин увеличивается в каждой последующей ПВГ, по сравнению с предыдущей: до 44 лет увеличение смертности между ПВГ происходит в 2,0-2,7 раза, с 45 до 64 лет в 1,3-1,5 раза, с 65 до 85+ в 1,1-1,3 раза.

Смертность от "других форм острой ИБС" также увеличивается в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей. В период с 20 до 39 лет прирост смертности в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей ПВГ происходит в 2,02-2,4 раза; с 40 до 49 лет в 1,4-1,8 раза, с 50 лет рост замедляется: прирост смертности в последующей ПВГ составляет лишь 5-10% по сравнению с предыдущей. Прерывание данной закономерности и падение показателя смертности по сравнению с предыдущей ПВГ, отмечено в группе 70-74 лет на 7% в 2019г и на 9% в 2020г. Все описанные тенденции роста смертности от ОФ ИБС у мужчин в 2019г повторяются в 2020г, умеренно превышая уровень ПС 2019г в каждой ПВГ, начиная с 35-летнего возраста ( $W=-66,0$ ,  $p<0,018$ ) (рисунок 1).

**ПС от ОФ ИБС в ПВГ среди женщин в 2019 и 2020гг**

При анализе повозрастной смертности от острого ИМ среди женщин в 2019г выявлено, что уровень смертности в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей, повышается в 2,0-3,0

раза до возраста 65-69 лет. С 70 лет до 85+ темп увеличения смертности снижается, составляя прирост в 1,5-1,8 раза в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей, достигнув максимальных показателей смертности в группе "85+" (таблица 2).

Анализ смертности от повторного ИМ среди женщин показал, что нулевой уровень отмечен в возрасте от 20 до 34 лет, с 35 до 49 лет — минимальный уровень от 1 до 6 (на 1 млн населения); с 50 лет происходит увеличение ПС в 2-2,5 раза в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей, до 70-74 лет; затем рост продолжается, но более медленно, с превышением предыдущего уровня на 30% в группе 80-84 лет и на 10% в группе 85+.

Смертность от "других форм острой ИБС" также растет в каждой ПВГ, но не столь динамично, как в группах ИМ. С 20 до 39 лет уровень смертности в каждой последующей ПВГ увеличивается в 2-3 раза по сравнению с предыдущей. Далее происходит ослабление темпов роста смертности: в группе 40-44 лет прирост на 41%, по сравнению с предыдущей ПВГ; в последующей группе (45-49 лет) — на 35%. С 50 и до 80-84 лет колебания прироста смертности между ПВГ составляют 16-36%, и только в возрастной группе 85+, по сравнению с предыдущей, регистрируется увеличение роста смертности на 47%.

Для всех ОФ ИБС выявляется общая закономерность — увеличение смертности в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей. Быстрый прирост определяется между младшими возрастными группами в 2-3 раза и медленное стабильное повышение смертности в возрастных группах от 45 до 85+: в каждой последующей ПВГ по сравнению с предыдущей от 32 до 42%. Все описанные тенденции смертности от ОФ ИБС у женщин в 2019г повторяются в 2020г, с превышением уровня смертности 2019г по каждой ПВГ ( $W=-101,0$ ,  $p<0,020$ ), за исключение ПВГ 25-29 лет (рисунок 1).

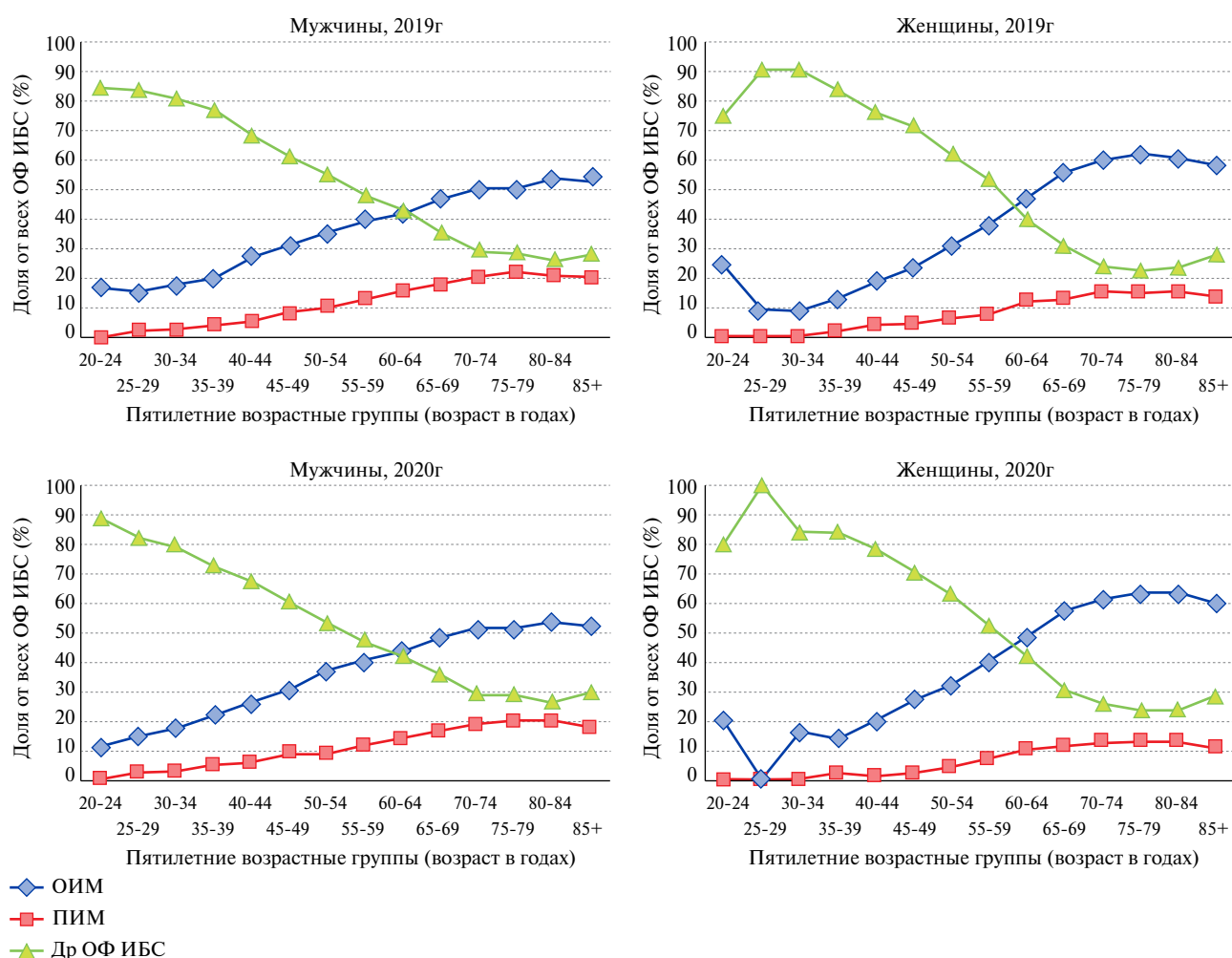


Рис. 2 Изменение долей ОФ ИБС в структуре мужской и женской смертности в зависимости от возраста в 2019 и 2020гг. Примечание: Др ОФ ИБС — другие ОФ ИБС, ОИМ — острый ИМ, ПИМ — повторный ИМ.

### Сравнение повозрастных ПС от ОФ ИБС между мужчинами и женщинами в 2019 и 2020гг

В таблице 3 представлены отношения ПС от всех форм острой ИБС мужчины/женщины по ПВГ в 2019-2020гг. Во всех ПВГ по всем формам острой ИБС отмечается преобладание мужской смертности над женской. Исключение составляет группа 85+, где трижды регистрировались показатели превышения женской смертности над мужской: от всех причин — в 2019г и от острого ИМ — в 2019 и 2020гг. Для острого ИМ максимальные соотношения мужчины/женщины отмечены в трудоспособном возрасте (от 25 до 59 лет) и составляют 4,9-8,5 (диапазон в разных ПВГ) в 2019г и 4,6-6,7 в 2020г (таблица 3). Такое же значительное преобладание мужской смертности над женской (5,2-11,0) отмечается в группе повторного ИМ в возрасте от 35 лет до 64 лет. Выявленную тенденцию усиливают субмаксимальные соотношения смертности мужчины/женщины, отмеченные в 2020г для группы повторного ИМ — 25,0 в возрасте 40-45 лет и 20,7 — в возрасте 45-49 лет.

Изменение структуры смертности от острой ИБС в зависимости от возраста среди мужчин и женщин наглядно представлено на рисунке 2. В молодых и средних возрастных группах (до 60 лет) в структуре острой ИБС значительно преобладает доля "другие формы острой ИБС" (коды МКБ I20, I241-9, учитываемые в КНПСР одной строкой), она составляет от 51 до 100% в соответствующих ПВГ (таблица 1 и 2) как среди мужчин, так и среди женщин. Однако, несмотря на уменьшение доли "других форм острой ИБС" в структуре всех ОФ ИБС с возрастом, показатели смертности от этих причин увеличиваются в каждой ПВГ, но не так быстро, как от ИМ. Доля острого ИМ начинает превалировать над "другими формами острой ИБС" у женщин с возраста 60-64 лет, составив 47,3% в 2019г и 48,5% в 2020г. У мужчин в 2019г преобладание доли острого ИМ над "другими острыми формами ИБС" начинается с 65-69 лет, составив 46,5%, а в 2020г с 60-64 лет — 47,8%. Вместе с тем, при графическом анализе динамики долей различных форм острой ИБС в структуре мужской смерт-

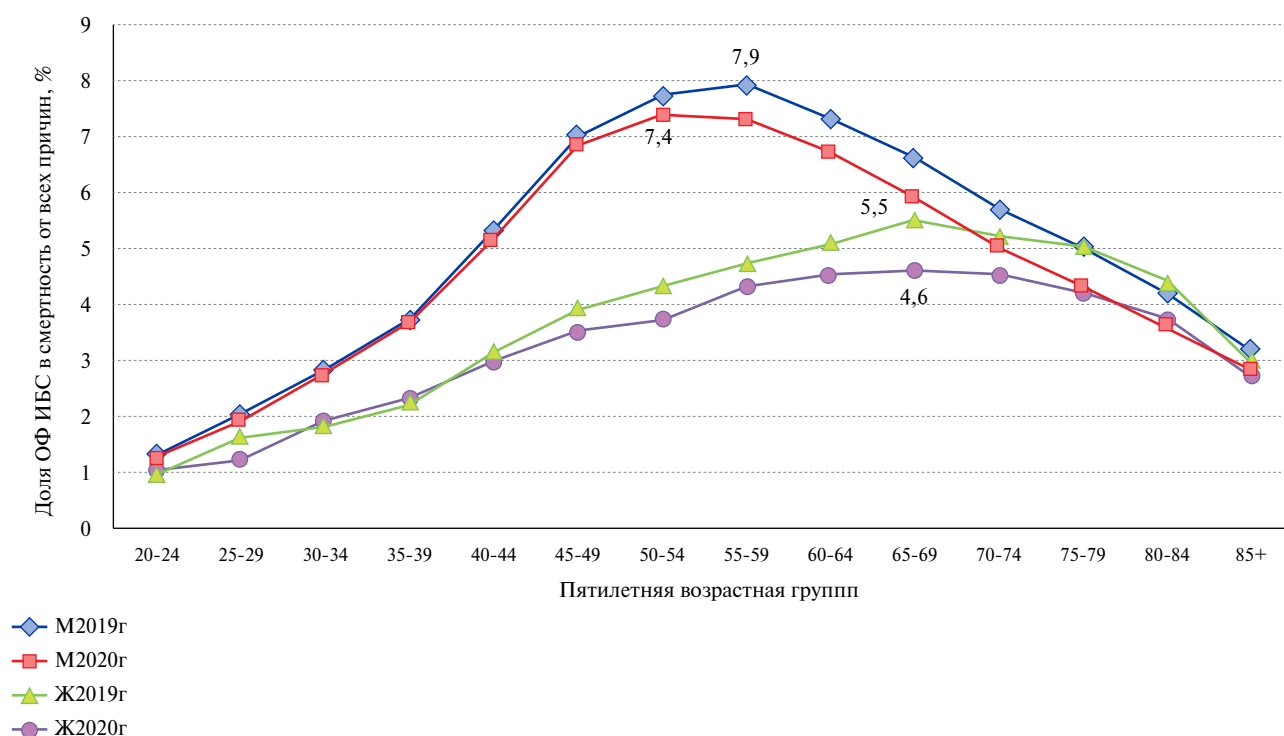


Рис. 3 Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин среди мужчин и женщин в каждой возрастной группе.  
Примечание: Ж — женщины, М — мужчины.

Таблица 4

Аналитические функции, описывающие изменение долей ОФ ИБС в структуре смертности от острой ИБС, в зависимости от возраста у мужчин и женщин в 2019 и 2020гг

Причина смерти	Аналитическая функция	
	2019г	2020г
<b>Мужчины</b>		
Острый ИМ	$y=0,0333x+0,1032$	$y=0,036x+0,0896$
Повторный ИМ	$y=0,0184x-0,0206$	$y=0,0162x-0,0126$
Другие формы острой ИБС	$y=-0,0517x+0,9175$	$y=-0,0521x+0,923$
<b>Женщины</b>		
Острый ИМ	$y=0,0454x+0,0259$	$y=0,0492x+0,0053$
Повторный ИМ	$y=0,0141x-0,0265$	$y=0,0123x-0,0292$
Другие формы острой ИБС	$y=-0,0595x+1,0005$	$y=-0,0615x+1,0237$

Примечания:  $y$  — доля (%) ОФ ИБС от всей острой ИБС,  $x$  — значение от 1 до 14, в зависимости от принадлежности к 5-летней возрастной группе, где возрасту 20-24 года присваивается значение 1, 25-29 лет — 2 и т.д., до возраста 85+, которому присваивается значение  $x=14$  (см. подробные объяснения в разделе Обсуждение). ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы.

ности в зависимости от возраста в 2019г видно (рис. 2), что точки, обозначающие доли острого ИМ и "других форм острой ИБС", смещаются друг от друга в группе 60-64 года лишь на 1,5%, а в группе 65-69 лет на 11,1%, т.е. 60-летний рубеж для рокировки преобладания доли острого ИМ над "другими формами острой ИБС" ближе, чем возрастное пятилетие 65-69 лет.

Доля повторного ИМ в структуре смертности острой ИБС у мужчин выше, чем у женщин по каждой ПВГ. У мужчин доля повторного ИМ растет, начиная с возраста 25-29 лет, составив 2,5% (в 2019г, так и в 2020г) и достигает своего максиму-

ма — 21,9% в 2019г в возрастной группе 75-79 лет и 19,7% в 2020г в той же ПВГ. Доля повторного ИМ в структуре смертности от острой ИБС медленно увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, но у женщин увеличение доли повторного ИМ начинается с 35-39 лет, достигая своего максимума к возрасту 80-84 лет, составив 15,6% в 2019г и в возрасте 75-79 лет 13,3% в 2020г.

Вклад всех ОФ ИБС в смертность от всех причин достигает своего пика у мужчин в возрасте 50-54 лет на уровне 7,9% (2019г) и 7,4% (2020г), затем с увеличением возраста медленно снижается. Такая же тенденция, носящая общий характер параболический.

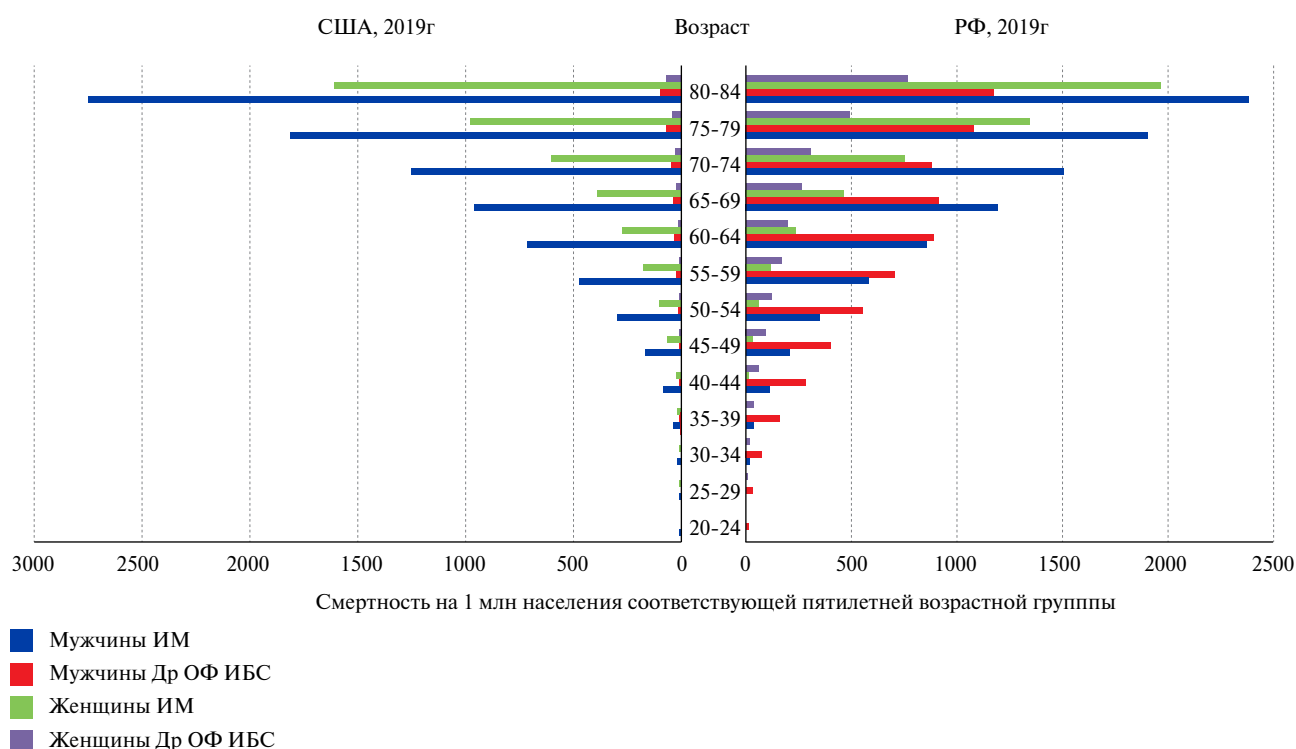


Рис. 4 Показатели смертности от ОФ ИБС в пятилетних возрастных группах среди мужчин и женщин в 2019г (РФ и США).  
Примечание: Др ОФ ИБС — другие ОФ ИБС. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

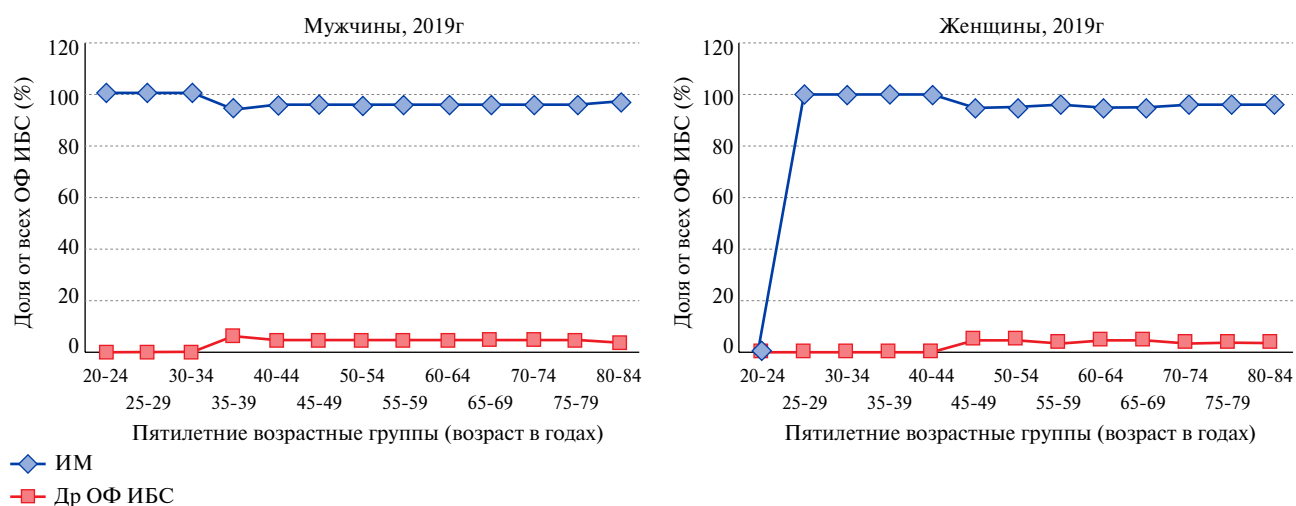


Рис. 5 Изменение долей ОФ ИБС в структуре мужской и женской смертности в зависимости от возраста в 2019г (США).  
Примечание: Др ОФ ИБС — другие ОФ ИБС.

ческой зависимости, прослеживается у женщин, однако максимальный пик регистрируется на 15 лет позже, чем у мужчин. Максимальная доля среди женщин была отмечена в возрастной группе 65-69 лет, составив 5,5% в 2019г и 4,6% в 2020г, затем с увеличением возраста, как и у мужчин, происходит медленное снижение долей всех острых форм ИБС в структуре смертности от всех причин (рисунок 3).

С помощью МНК выявлены особенности изменения структуры ПС острой ИБС в зависимости

от возраста. Всего получено 12 функциональных уравнений: 6 для мужчин и 6 для женщин (таблица 4).

## Обсуждение

Показатели смертности от ОФ ИБС среди мужчин во всех ПВГ выше, чем у женщин, при этом темпы роста смертности от ОФ ИБС в разные возрастные периоды неравномерны. Так, темпы роста мужской смертности от острого ИМ превалируют над женской до ПВГ 40-44 лет ( $p=0,054$ )

и от повторного ИМ — до ПВГ 45-49 лет ( $p=0,048$ ). Преобладание темпа роста женской смертности над мужской отмечено в группе острого ИМ, начиная с 45 лет в 2019г ( $p<0,020$ ) и с 55 лет в 2020г ( $p=0,016$ ); в группе "другие формы острой ИБС" — с возраста 65-69 лет ( $p<0,020$ ) (рисунок 1). В группе "другие формы острой ИБС" темпы увеличения смертности по каждой ПВГ не отличаются между полами до ПВГ 70-74 лет, после чего происходит ускорение прироста смертности у женщин по сравнению с мужчинами от 14 до 43% в каждой последующей ПВГ ( $p<0,032$ ).

Полученные результаты позволяют говорить о взаимосвязи пола, возраста и ПС от каждой ОФ ИБС. Возраст, по-видимому, имеет определяющее значение в структуре смертности от ОФ ИБС (рисунок 2). Например, полученные с помощью МНК уравнения свидетельствуют о том, что для острого ИМ и повторного ИМ как для мужчин, так и для женщин с увеличением возраста ( $x$ ) будет ожидаемо и закономерно увеличиваться доля ( $y$ ) указанных форм в структуре ОФ ИБС. Для "других форм острой ИБС" знак минус (-) перед значением " $x$ " означает обратную зависимость от возраста, т.е. с увеличением возраста ( $x$ ) доля ( $y$ ) "других форм острой ИБС" в структуре острой ИБС снижается. Это коррелирует с данными регистра ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS), в котором было установлено, что возраст имеет линейную связь с логарифмическими коэффициентами смертности [5]. Однако такое процентное соотношение долей ИМ и других ОФ ИБС может свидетельствовать не об особенностях течения ОФ ИБС в разных возрастных группах, а об особенностях кодирования. Так, на рисунке 4 представлены результаты сравнения показателей смертности от ОФ ИБС в пятилетних возрастных группах среди мужчин и женщин в 2019г в США и РФ<sup>1</sup>.

Показатели смертности от острого ИМ среди мужчин в РФ незначительно превышают таковые в США во всех ПВГ, кроме группы 85+, где лидируют мужчины из США. Среди женщин показатели смертности от ИМ в РФ в старших ПВГ, начиная с 60 лет, превышают таковые в США, а в младших ПВГ до 59 лет, наоборот, смертность в РФ ниже, чем в США. При сравнении смертности по остальным ОФ ИБС наблюдаются существенные диспропорции между странами. В США смерть от повторного ИМ не учитывается как таковая, а регистрируется как смерть от первичного (инцидентного) ИМ. Смертность от "других ОФ ИБС" в США по каждой возрастной группе отмечена на порядок ниже, чем в РФ, с тенденцией увеличения в каждой последующей ПВГ, по сравнению с предыдущей. Однако

доля "другие ОФ ИБС" в структуре острой ИБС сохраняется относительно стабильной, независимо от возраста и пола (рисунок 5). В США нет случаев "другие ОФ ИБС" у женщин до 44 лет, у мужчин до 34 лет; в последующих ПВГ доля "другие ОФ ИБС" среди женщин составляет 5-4%, среди мужчин — 3-6%. Также, независимо от возраста и пола, стабильна доля ИМ в структуре острой ИБС: среди мужчин до 34 лет и женщин до 44 лет — 100%, в последующих ПВГ доля ИМ среди мужчин составляет 94-97%, среди женщин — 95-96%.

Вероятная причина столь значимых различий в показателях смертности от "других форм острой ИБС" между странами, на наш взгляд, заключается в целом комплексе проблем, связанных с кодированием диагнозов. Изначально при выборе кода МКБ-10 может быть заложена как методологическая, так и диагностическая ошибка. По данным Ostrominski JW, et al., "нецелевые" коды наблюдаются в 8,8% исследований, более всего это касается определения случаев острого ИМ [12]. Другая исследовательская группа, проводя оценку точности кодов для ИМ, показала, что код ИМ (I21) присваивался в широком диапазоне диагнозов, включая острый ИМ, другие острые и подострые формы ИБС, старый ИМ, стенокардию и неуточненное сердечно-сосудистое заболевание [13]. Подобная вольность в выборе кода потенцирует ошибки в эпидемиологических оценках, особенно если сравниваются показатели между различными популяциями. Еще один нюанс кодирования касается собственно терминологии ИМ. Универсальное определение ИМ гласит, что этот термин следует использовать "всякий раз, когда есть признаки некроза миокарда в клинических условиях, соответствующих ишемии миокарда" [14]. Следует обратить внимание на то, что, несмотря на клинические рекомендации о необходимости использования универсальных критериев диагностики ИМ, международных рекомендаций по их применению при заполнении медицинских свидетельств о смерти нет, особенно при сомнительных критериях наличия (или отсутствия) ИМ или в случаях смерти вне стационара. Универсальные критерии ИМ разработаны для улучшения алгоритмов диагностики и лечения при подозрении на ИМ, но в них нет правил установления диагноза ИМ в случае смерти пациента и отсутствия необходимого диагностического "набора" (электрокардиографии, биомаркеров).

Значительные различия между ПС от повторного ИМ связаны именно с особенностями кодирования ИМ. Традиционно в РФ термин "повторный ИМ" используется в клинической практике для острого ИМ, который возникает через 28 дней после первого ИМ (Код I22, согласно КНПСР). В США применяют принципы, изложенные в МКБ-10 (все случаи второго и последующих

<sup>1</sup> <https://wonder.cdc.gov/>.

ИМ, произошедших через 28 дней после первого, кодируются как I21 — "острый ИМ"). Именно поэтому нет возможности прямого сопоставления показателей смертности от повторного ИМ между РФ и США.

Кроме методологических аспектов, немаловажное значение имеет медицинская практика установления посмертного диагноза. Если в лечебном учреждении имела место диагностическая ошибка по установлению причины смерти, то в итоге появляется неверный код, который закрепляет системную ошибку и влечет за собой искажение эпидемиологических данных.

## Заключение

В каждой ПВГ показатели смертности от ОФ ИБС среди мужчин выше, чем среди женщин, за исключением возрастной группы 85+. Для всех ОФ ИБС отмечен рост смертности в каждой последующей ПВГ, по сравнению с предыдущей. Темпы роста смертности от ОФ ИБС неравномерны в разные возрастные периоды среди мужчин и женщин.

## Литература/References

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
2. Lunova T, Komorovsky R, Klishch I. Gender Differences in Treatment Delays, Management and Mortality among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CurrCardiol Rev.* 2022. doi:10.2174/1573403X18666220630120259.
3. Manzo-Silberman S, Couturaud F, Charpentier S, et al. Influence of gender on delays and early mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: Insight from the first French Metaregistry, 2005-2012 patient-level pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2018;262:1-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.044.
4. Cook NL. Bridging the Sex Gap in Early Myocardial Infarction Mortality: Why It Matters. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e004334. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004334.
5. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e003443. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
6. Cenko E, Yoon J, Kedev S, et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):632-9. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0514.
7. Ten Haaf ME, Bax M, Ten Berg JM, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2019;27(5):263-71. doi:10.1007/s12471-019-1271-0.
8. Bandyopadhyay D, Chakraborty S, Amgai B, et al. Acute myocardial infarction in the young — National Trend Analysis with gender-based difference in outcomes. *Int J Cardiol.* 2020;301:21-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.096.
9. Krämer C, Meisinger C, Kirchberger I, et al. Epidemiological trends in mortality, event rates and case fatality of acute myocardial infarction from 2004 to 2015: results from the KORA MI registry. *Ann Med.* 2021;53(1):2142-52. doi:10.1080/07853890.2021.2002926.
10. Samorodskaya IV, Bubnova MG, Akulova OA, Matveeva IF. Mortality from acute types of coronary artery disease in men and women in Russia in 2015 and 2019. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(6):3273. (In Russ.) Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Матвеева И. Ф. Смертность от острых форм ишемической болезни сердца у мужчин и женщин в Российской Федерации в 2015 и 2019 годах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(6):3273. doi:10.15829/1728-8800-2022-3273.
11. Haider A, Bengs S, Luu J, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2020;41:1328-36. doi:10.1093/eurheartj/ehz898.
12. Ostrominski JW, Amione-Guerra J, Hernandez B, et al. Coding Variation and Adherence to Methodological Standards in Cardiac Research Using the National Inpatient Sample. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:713695. doi:10.3389/fcvm.2021.713695.
13. Davis LA, Mann A, Cannon GW, et al. Validation of Diagnostic and Procedural Codes for Identification of Acute Cardiovascular Events in US Veterans with Rheumatoid Arthritis. *EGEMS (Wash DC).* 2013;1(3):1023. doi:10.13063/2327-9214.1023.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;4(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

Между возрастом и изменением структуры смертности от ОФ ИБС существует линейная связь (прямая и обратная), независимо от гендерной принадлежности. Изменение доли ОФ ИБС в смертности от всех причин имеет характер параболической зависимости от возраста. Выявленные структурные половозрастные особенности ПС от ОФ ИБС могут быть обусловлены подходами к кодированию причин смерти и требуют создания в РФ методологического протокола или алгоритма установления в качестве первоначальной причины смерти разных ОФ ИБС, соблюдение которых позволит стандартизировать подходы установления причины смерти, минимизировать погрешности кодирования, улучшить сопоставимость межрегиональных показателей смертности от ОФ ИБС, использовать данные о смертности для оптимизации клинической помощи при ОФ ИБС.

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

# Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО

Сафарян А. С., Выгодин В. А.

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

**Цель.** Изучить связь социально-демографических факторов с приемом липидснижающей терапии в первичном звене здравоохранения.

**Материал и методы.** В одномоментное несравнительное исследование по распространенности гиперхолестеринемии АРГО (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в услОвиях амбулаторной практики) включены пациенты в возрасте  $\geq 30$  лет, которые обращались к участковым терапевтам и кардиологам в период 2013-2014гг с диагнозами: стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, атеросклеротическое поражение периферических сосудов (сонные, бедренные артерии, аневризма аорты) или имеющие любой вид реваскуляризации или ишемический инсульт в анамнезе. В исследовании, которое было проведено в 59 российских городах, участвовали 768 врачей из 217 поликлиник.

**Результаты.** В анализ включены 18273 пациента. Из общего числа пациентов статины принимали 7829 (42,9%) человек, не принимали 10421 (57,1%) человек. Максимальный процент приема статинов оказался в возрастной группе 70-79 лет — 52,12%, а минимальный в возрастной группе 30-39 лет — 13,24% ( $p < 0,001$ ). Чаще статины принимали инвалиды — 67,67%, а реже всех — работающие — 32,59% ( $p < 0,001$ ). С точки зрения семейного положения пациенты в группе вдовец/вдова достоверно чаще принимали статины — 50,36% ( $p < 0,001$ ); реже всех в группе не женатые/не замужем — 32,29%, в группе разведенных статины принимали 37,76%, а в группе женатых/замужем — 43,07%. По уровню образования наиболее привержены к лечению статинами пациенты со сред-

ним специальным образованием — 43,75%, реже всех принимали статины пациенты с неполным средним образованием — 41,26% ( $p < 0,054$ ).

**Заключение.** Учет имеющихся у человека социально-демографических факторов при назначении лечения поможет разработать стратегию и тактику взаимодействия с пациентом и будет способствовать повышению качества и результативности лекарственной терапии в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** социальный статус, образование, семейный статус, возраст, приверженность, статины, гиполлипидемическая терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 17/10-2022

Рецензия получена 22/10-2022

Принята к публикации 08/11-2022



**Для цитирования:** Сафарян А. С., Выгодин В. А. Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3445. doi:10.15829/1728-8800-2022-3445. EDN IGRGCD

## Analysis of lipid-lowering therapy depending on socio-demographic factors in primary health care: data from the ARGO study

Safaryan A. S., Vygodin V. A.

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

**Aim.** To study the relationship of socio-demographic factors with lipid-lowering therapy in primary health care.

**Material and methods.** This cross-sectional noncomparative study on the prevalence of hypercholesterolemia (ARGO study) included patients aged  $\geq 30$  years who visited primary care physicians and cardiologists in the period 2013-2014 with diagnoses of stable coronary artery disease, hypertension, peripheral artery disease, carotid atherosclerosis, aortic aneurysm or having any type of revascularization or ischemic stroke in history. The study, which was conducted in 59 Russian cities, involved 768 doctors from 217 polyclinics.

**Results.** The analysis included 18273 patients. Of the total number of patients, 7829 (42,9%) people took statins, while 10421 (57,1%) people did not receive it. The maximum percentage of statin use was in the age group of 70-79 years — 52,12%, and the minimum in the age group of 30-39 years — 13,24% ( $p < 0,001$ ). Most often, statins were taken by people with disabilities — 67,67%, and least often, by working people — 32,59% ( $p < 0,001$ ). In terms of marital status, widowed persons were significantly more likely to take statins, 50,36% ( $p < 0,001$ ); least of all in the group, single persons — 32,29%, while in the group of divorced persons, statins were taken by 37,76%, and in the group of married —

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anush70@list.ru

[Сафарян А. С.\* — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, ORCID: 0000-0002-6104-8388, Выгодин В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0615-4548].

43,07%. According to the education level, patients with secondary professional education are the most adherent to statin treatment — 43,75%, while patients with incomplete secondary education were the least likely to take statins — 41,26% ( $p < 0,054$ ).

**Conclusion.** Taking into account the socio-demographic factors that a person has when prescribing treatment will help develop a strategy for interacting with the patient and will help improve the quality and effectiveness of therapy in this group of patients.

**Keywords:** social status, education, marital status, age, adherence, statins, lipid-lowering therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Safaryan A. S.\* ORCID: 0000-0002-6104-8388, Vygodin V. A. ORCID: 0000-0003-0615-4548.

\*Corresponding author:  
anush70@list.ru

**Received:** 17/10-2022

**Revision Received:** 22/10-2022

**Accepted:** 08/11-2022

**For citation:** Safaryan A. S., Vygodin V. A. Analysis of lipid-lowering therapy depending on socio-demographic factors in primary health care: data from the ARGO study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3445. doi:10.15829/1728-8800-2022-3445. EDN IGRCGD

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, АРГО — одномоментное поперечное неслепое исследование "Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики".

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Высокая распространенность нарушений липидного обмена в российской популяции, их вклад в сердечно-сосудистый риск, недостаточное назначение статинов и низкая частота достижения целевых уровней липидных показателей требуют оптимизации липидснижающей терапии в клинической практике.
- Необходима комплексная оценка факторов, влияющих на приверженность пациентов к лечению.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Выявлена связь социально-демографических факторов на приверженность пациентов к гиполлипидемической терапии.
- Учет социально-демографических факторов при назначении терапии улучшит приверженность пациентов к лечению.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The high prevalence of lipid disorders in the Russian population, their contribution to cardiovascular risk, underprescribing of statins, and the low achievement rate of target lipid levels require optimization of lipid-lowering therapy in clinical practice.
- A comprehensive assessment of factors affecting patient adherence to treatment is needed.

#### What might this study add?

- The connection of socio-demographic factors on the adherence of patients to lipid-lowering therapy was revealed.
- Taking socio-demographic factors into account when prescribing therapy will improve patient adherence to treatment.

## Введение

Повышенный уровень липидов в крови является фактором риска (ФР), часто приводящим к развитию атеросклероза, который является одним из основных причин смерти пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Соответственно нормализация показателей липидного профиля является одним из основных методов, улучшающих прогноз у пациентов с гиперлипидемией [1, 2]. Существует целый ряд лекарственных препаратов, снижающих повышенный уровень холестерина (ХС), ведущими из которых на сегодняшний день являются статины [1, 2]. Выработаны определенные схемы лечения в зависимости от уровня ХС, имеющейся коморбидной патологии, возраста пациента, соблюдение которых, при хорошей приверженности пациента, приводит к снижению повышенных показате-

лей липидов, и, соответственно, уменьшению проявлений атеросклероза и риска смерти от ССЗ [1, 2].

Важное место занимает ранняя диагностика гиперлипидемии и своевременная ее профилактика [3]. Здесь большое значение имеет работа врача — выявление ФР ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), курение, высокий уровень ХС, метаболический синдром, и т.д.) и правильное своевременное обследование, обнаруживающее поражения органов мишеней (ультразвуковое исследование сердца, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение скорости клубочковой фильтрации, выявление микроальбуминурии и т.д.), а также диагностика сопутствующих заболеваний, влияющих на сердечно-сосудистую систему (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, патология щитовидной железы и др.) и оценка суммарного рис-

ка ССЗ, что в совокупности позволит выбрать правильную тактику ведения пациента и назначить своевременное и правильное лечение [1-3].

Однако в реальной клинической практике все оказывается не так просто. Было проведено одномоментное исследование АРГО (Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в услОвиях амбулаторной практики), целью которого было изучение уровня общего ХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) в реальной клинической практике и соответствия их ведения рекомендациям по лечению дислипидемий. Было выявлено, что из 18250 человек, которые вошли в анализ, большая часть пациентов относились к категории очень высокого ССР, но количество пациентов, принимающих статины, составило 43%, а из них целевого уровня ХС достигли 40% [4]. Исследование выявило, что несмотря на большое количество информации для врачей и пациентов, на сегодняшний день ситуация с диагностикой и лечением гиперхолестеринемии (ГХС) у пациентов, имеющих высокий и очень высокий ССР, оставляет желать лучшего [4]. Похожие данные были получены в других российских и зарубежных исследованиях [5-9]. Низкая частота назначения статинов и достижения целевых уровней общего ХС в реальной клинической практике даже у пациентов очень высокого ССР свидетельствует о том, что необходимо совершенствовать схемы липидснижающей терапии и методы лечения ГХС. Ранее нами совместно с Курским государственным медицинским университетом было проведено исследование в г. Курске, целью которого было оценить соответствие знаний врачей (кардиологов и терапевтов) первичного звена здравоохранения Курска современным рекомендациям по АГ и дислипидемиям и возможность их повышения с помощью образовательного проекта [10]. Образовательный проект был успешно реализован, продемонстрировав свою высокую эффективность, привлекательность (проходил без отрыва от "производства" на территории лечебных учреждений), индивидуальную ориентированность, финансовую малозатратность, образовательную перспективность, а его участники — участковые врачи — наличие высокой мотивации на получение новых знаний и профессиональный рост. Отмечалась благоприятная динамика действий врачей по диагностике и коррекции АГ и нарушений липидного обмена: улучшение сбора информации о ФР, прежде всего модифицируемых, назначение исследований по выявлению поражения органов-мишеней, повышение назначаемости комбинированной терапии и статинов (по данным анкет для врачей и анкет для выписки из амбулаторных карт). Совершенно очевидно, что постоянная актуализация знаний по специальности и непрерывное повышение уровня профессиональной подготовки — основа качества медицинской помощи [10].

Важное место в терапии занимает приверженность пациента, при хорошем взаимодействии врача и пациента качество лечения становится намного лучше. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем в лечении является недостаточная приверженность, или комплаентность, пациентов к лечению, особенно это заметно среди пациентов, имеющих хронические заболевания, т.к. им необходима длительная терапия. Почти 50% пациентов с хроническими заболеваниями со временем самостоятельно отменяют терапию, назначенную врачом [11, 12]. Приверженность пациентов — это еще один камень преткновения в лечении заболеваний, ведь при согласованности больного с врачом лучше выполняются требования врача и улучшается прогноз жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [13]. Существует огромное количество факторов, которые влияют на отношение пациента к лечению, и совокупность этих факторов играет решающую роль в соблюдении правильного режима лечения [14].

Исходя из вышесказанного, в рамках исследования АРГО, решено было дополнительно выяснить, как распределились группы пациентов согласно социально-демографическим параметрам и насколько это повлияло на показатель приверженности пациентов к терапии, что дало бы возможность глубже понять проблему и улучшить контроль, повысить качество лечения.

## Материал и методы

В одномоментное несравнительное исследование по распространенности ГХС (АРГО) были включены пациенты в возрасте  $\geq 30$  лет, которые обращались к участковым терапевтам и кардиологам поликлиник в период 2013-2014гг с диагнозами: стабильная ишемическая болезнь сердца, АГ, атеросклеротическое поражение периферических сосудов (сонные, бедренные артерии, аневризма аорты) или имеющие любой вид реваскуляризации или ишемический инсульт в анамнезе. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование, в котором участвовали 768 врачей из 217 поликлиник, было проведено в 59 российских городах. Уровень общего ХС определялся во время приема прямо в кабинете врача из капиллярной крови в течение 3 мин при помощи прибора Аккутренд R Плюс, без специальной подготовки пациента (голодание в течение 12 ч), что дало возможность объективно определить распространенность ГХС, а также оценить, насколько достигаются целевые уровни ХС в реальной клинической практике. За весь период исследования уровень общего ХС был определен у 38400 пациентов. Было обработано 28 тыс. анкет, из них в анализ были включены 18273 пациента, у которых анкеты были заполнены правильно. Однако в некоторых, даже правильно заполненных анкетах, были пропущены данные, в разных анкетах различные данные: где-то не был указан факт приема статинов, где-то не было указано семейное положение, где-то социальный статус и т.д. Тем не менее, это количество пропущенных данных не повлияло на статисти-

## Анализ Распространенности Гиперхолестеринемии в услОвиях амбулаторной практики (АРГО)

Город \_\_\_\_\_

Медицинское учреждение \_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_

### Индивидуальная анкета

Дата обследования: \_\_\_\_\_ Индивидуальный номер обследованного: \_\_\_\_\_

1. Возраст: \_\_\_\_\_ лет.

2. Пол: мужской: ☐ женский: ☐3. Социальный статус: работает: ☐ не работает: ☐ пенсионер: ☐ инвалид: ☐4. Образование: не полное среднее: ☐ среднее: ☐ среднее специальное: ☐ высшее: ☐5. Семейное положение: женат/замужем: ☐ холост/не замужем: ☐ разведен/а: ☐ вдовец/вдова ☐

6. Анамнез:	ИБС <input type="checkbox"/>	АГ <input type="checkbox"/>	Инфаркт миокарда <input type="checkbox"/>	АКШ/Стентирование <input type="checkbox"/>	Сахарный диабет <input type="checkbox"/>
-------------	------------------------------	-----------------------------	---	--	--

Нарушение мозгового кровообращения <input type="checkbox"/>	Мерцательная аритмия <input type="checkbox"/>	Периферический атеросклероз <input type="checkbox"/>
---	---	--

7. Предшествующая терапия статинами: нет: ☐ да: ☐

Если "Да", то указать название препарата и суточную дозу: \_\_\_\_\_

8. Если не принимает статины, то почему: не назначили <input type="checkbox"/>	противопоказания <input type="checkbox"/>	побочные эффекты <input type="checkbox"/>
высокая стоимость <input type="checkbox"/>	не улучшает самочувствие <input type="checkbox"/>	

9. Рост: \_\_\_\_\_ см.

10. Масса тела \_\_\_\_\_ кг.

11. Курит ли пациент: нет: ☐ да: ☐

12. Артериальное давление: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт.ст.

13. Общий холестерин: \_\_\_\_\_ ммоль/л

14. Результат предыдущего измерения холестерин (если имеется): \_\_\_\_\_ ммоль/л

Рис. 1 Анкета для заполнения на каждого пациента.

ческую значимость при оценке полученных результатов, т.к. по сравнению с общим количеством лиц, включенных в исследование, число пропусков оказалось незначительным — от 0,7 до 6,5%. В каждом случае сравнения выборки в тексте или под таблицами указано количество пациентов, у которых отсутствовал соответствующий показатель.

При визите к терапевту или кардиологу на каждого пациента заполнялась анкета (опросник) (рисунок 1), данные которой затем анализировались. Приверженностью в этом анализе считался факт приема статинов, который в анкете для заполнения врачом на каждого пациента отмечался в пункте 7 — "предшествующая терапия статинами".

Более подробные данные представлены в статье "Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I" [4].

### Статистический анализ

Статистический анализ результатов настоящего исследования был выполнен на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ "SAS" (Statistical Analysis System, SAS-Institute, USA). Различия между распределениями частотных показателей в сравниваемых группах обследованных (в %), а также величина и значимость связи между показателями, измеренными по ранговым или по номи-

нальным шкалам, оценивали с помощью таблиц сопряженности — на основе трех различных модификаций  $\chi^2$  критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера. В случае "бинарных" показателей значимость различия частоты выявления фактора в 2-х сравниваемых группах больных оценивали по t-критерию Стьюдента с учетом arcsin-преобразования Фишера. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по соответствующим формулам.

## Результаты

Большинство обследованных были женщины — 10691 (58,9%), мужчины — 7453 (41,1%). Из общего числа пациентов, работающих было 8086 (44,6%) человек, из них женщин — 4222 (52,21%), мужчин — 3864 (47,79%); неработающих 1755 (9,7%) человек, из них 1091 женщина (62,71%), — 664 мужчины (37,83%). Пенсионеров было 5560 (30,7%) человек, из них — 3909 женщин (70,31%) и — 1651 мужчина (29,69%). Инвалиды составили группу из 2725 (15%) человек, из них — 1469 женщин (53,91%) и 1256 мужчин (46,09%). Общее число пропущенных показателей в данной выборке составило 129 человек. Самой многочисленной оказалась группа работающих пациентов, на втором месте по численности оказались пенсионеры, самой малочисленной была группа неработающих.

Пациенты, имеющие возрастной ФР ССЗ (>55 лет женщины и >45 лет мужчины), в зависимости от социального статуса распределились следующим образом: работающих — 4612 (57,04%) человек, неработающих — 1474 (83,99%), пенсионеров — 5454 (98,09%), инвалидов — 2551 (93,61%). Общее число пациентов, имеющих возрастной ФР ССЗ, составило 14091 человек.

По уровню образования и в зависимости от социального статуса группы пациентов распределились следующим образом: с неполным средним образованием: работающих — 135 (1,72%) человек, неработающих 85 (5,17%), пенсионеров — 341 (6,53%), инвалидов — 168 (6,49%); общее число пациентов с неполным средним образованием составило 729 человек. Пациенты со средним образованием: работающих — 1121 (14,26%) человек, неработающих — 504 (30,64%), пенсионеров — 1402 (26,84%), инвалидов — 683 (26,73%); общее число пациентов со средним образованием составило 3710 человек. Пациенты со средним специальным образованием: работающих — 2775 (35,30%) человек, неработающих — 623 (37,87%), пенсионеров — 2068 (39,59%), инвалидов — 1113 (42,97%); общее число пациентов со средним специальным образованием — 6579 человек. Пациенты с высшим образованием: работающих — 3831 (48,73%) человек, неработающих — 433 (26,32%), пенсионеров — 1413 (27,05%), инвалидов — 626 (24,17%); общее число пациентов с высшим образованием со-

ставляло 6303 человека. Общее число пропущенных показателей в данной выборке составило 952 человека, что не повлияло на достоверность различий. По уровню образования самой многочисленной оказалась группа пациентов со средним специальным образованием — 6579 человек, чуть меньше — группа с высшим образованием 6303. Самой малочисленной группой оказались пациенты с неполным средним образованием — 729 человек.

При распределении пациентов по образованию в зависимости от пола оказалось, что неполное среднее образование имели 451 женщина (4,14%) и 281 мужчина (3,92%); среднее образование было у 2270 (22,21%) женщин и у 1454 (20,27%) мужчин; среднее специальное образование было у 3932 (38,48%) женщин и 2668 (37,20%) мужчин; высшее образование имели 3556 (34,90%) женщин и 2772 (38,62%) мужчины. Общее число пропущенных показателей в данной выборке составило 881 человек.

По семейному статусу в зависимости от пола пациенты распределились следующим образом: замужних женщин было 6305 (62,47%), женатых мужчин — 5941 (84,33%); незамужних женщин — 733 (7,26%), неженатых мужчин — 384 (5,45%). Разведенных женщин было 863 (8,55%), разведенных мужчин — 305 (4,33%); соответственно вдов оказалось 2192 (21,27%), вдовцов — 415 (5,89%). Общее число пропущенных показателей в данной выборке составило 1135 человек.

Распределение пациентов по семейному положению в зависимости от социального статуса оказалось следующим: в группе женатых/замужних доля работающих составила 80,29%, неработающих — 69,77%, пенсионеров — 63,03%, инвалидов — 62,96%; в группе неженатых/незамужних работающих было 7,80%, неработающих — 8,99%, пенсионеров — 5,12%, инвалидов — 3,92%; в группе разведенных работающих — 7,67%, неработающих — 8,74%, пенсионеров — 5,41%, инвалидов — 5,97%; в группе вдовец/вдова работающих было 4,23%, неработающих — 12,50%, пенсионеров — 26,44%, инвалидов — 27,15% (таблица 1).

Из общего числа пациентов статины принимали 42,9%, не принимали — 57,0%. Оказалось, что мужчины чаще принимали статины, чем женщины: действительно, в группе мужчин 49,23% принимали статины, что оказалось достоверно больше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин, где процент принимающих статины составил 38,49% (таблица 2), корреляционная связь между показателем приема статинов и полом в группе мужчин оказалась прямой и статистически значимой ( $r = 0,106$ ;  $p < 0,001$ ).

В зависимости от социального статуса самая большая доля лиц, принимающих статины, была в группе инвалидов (67,67%) в сравнении со всеми группами ( $p < 0,001$ ). В группах неработающих и пенсионеров оказался примерно одинаковый процент

Таблица 1

Распределение пациентов по семейному положению в зависимости от социального статуса, n (%)

Семейный статус	Социальный статус больного				
	Работающие	Неработающие	Пенсионеры	Инвалиды	Общее число
Женат/замужем	6164 (80,29)	1133 (69,77)	327 (63,03)	1623 (62,96)	12195*
Не женат/не замужем	599 (7,80)	146 (8,99)	266 (5,12)	101 (3,92)	1112*
Разведен(а)	589 (7,67)	142 (8,74)	281 (5,41)	154 (5,97)	1166*
Вдовец/вдова	325 (4,23)	203 (12,50)	1374 (26,44)	700 (27,15)	2602*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=1198).

Таблица 2

Пациенты, принимающие статины в зависимости от пола, n (%)

Статины	Женщины	Мужчины	Общее число
Не принимали	6615 (61,51)	3806 (50,77)	10421*
Принимали	4139 (38,49)	3690 (49,23)	7829*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=23).

Таблица 3

Пациенты, принимающие статины в зависимости от социального статуса, n (%)

Статины	Социальный статус больного				
	Работающие	Неработающие	Пенсионеры	Инвалиды	Общее число
Не принимали	5446 (67,41)	939 (53,50)	3060 (55,11)	878 (32,33)	10323*
Принимали	2633 (32,59)	816 (46,50)	2493 (44,89)	1838 (67,67)	7780*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=170).

Таблица 4

Пациенты, принимающие статины в зависимости от семейного положения, n (%)

Статины	Семейное положение				
	Женат/замужем	Не женат/не замужем	Разведен(а)	Вдовец/вдова	Общее число
Не принимали	6960 (56,93)	755 (67,71)	727 (62,24)	1294 (49,64)	9736*
Принимали	5265 (43,07)	360 (32,29)	441 (37,76)	1313 (50,36)	7379*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=1158).

(46,5 и 44,89%, соответственно), наименьшая доля пациентов, принимающих статины, оказалась в группе работающих — 32,59% (таблица 3); корреляционная связь между показателями приема статинов и социальный статус в группе инвалидов оказалась прямой и статистически значимой ( $r=0,209$ ;  $p<0,001$ ).

С точки зрения семейного положения, наиболее приверженными к лечению оказались пациенты, относящиеся к группе вдовец/вдова — 50,36%, по сравнению со всеми группами эта группа пациентов принимала статины достоверно чаще ( $p<0,001$ ), чуть менее приверженной оказалась группа женат/замужем. Наименьшую долю среди принимающих статины составили неженатые/незамужние — 32,29% (таблица 4), корреляционная связь между показателями приема статинов и семейным положением в группе вдовец/вдова оказалась прямой и статистически значимой ( $r=0,062$ ;  $p<0,001$ ).

При сравнении пациентов, принимающих статины, по уровню образования группы распределились относительно равномерно. Чуть лучше принимали статины пациенты из группы со средним

специальным образованием — 43,75%, но группа отличалась от других очень мало; меньше всех принимали статины пациенты с неполным средним образованием — 41,26%, тем не менее, выявлена достоверная разница между группами среднего специального образования (здесь достоверно чаще принимали статины) ( $p<0,054$ ) и группой высшего образования (таблица 5).

Для определения связи возраста с приверженностью пациентов к лечению было сформировано 6 групп по десятилетиям, как указано в таблице 6. Максимальным процент приема статинов оказался в возрастной группе 70–79 лет — 52,12%; а чуть меньший процент в группе 60–69 лет — 50,13%. Достоверных различий между этими группами не было ( $p<0,1$ ), однако следующая возрастная категория 50–59 лет (40,86% принимающих статины) уже значительно отличалась ( $p<0,001$ ) от двух вышеупомянутых групп (60–69 и 70–79 лет). Иными словами, достоверно чаще принимали статины представители возрастной группы 60–79 лет (таблица 6), корреляционная связь между показателями приема статинов

Таблица 5

Пациенты, принимающие статины в зависимости от образования, n (%)

Статины	Образование				Общее число
	Неполное среднее	Среднее	Среднее специальное	Высшее	
Не принимали	430 (58,74)	2106 (56,60)	3705 (56,25)	3699 (58,44)	9940*
Принимали	302 (41,26)	1615 (43,40)	2882 (43,75)	2631 (41,56)	7430*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=903).

Таблица 6

Распределение пациентов по приему статинов в зависимости от возраста, n (%)

Возраст, лет	Прием статинов		
	Нет	Да	Общее число
30-39	557 (86,76)	85 (13,24)	642
40-49	1647 (74,39)	567 (25,61)	2214
50-59	3340 (59,14)	2308 (40,86)	5648
60-69	3006 (49,86)	3022 (50,13)	6028
70-79	1511 (47,88)	1645 (52,12)	3156
80 и старше	213 (52,33)	194 (47,67)	407
Всего	10274	7821	18095*

Примечание: \* — общее число пропущенных показателей (n=178).

Таблица 7

Причины неприема статинов в возрастных группах от 50 лет и старше, n (%)

Причины неприема статинов	Возрастные группы				
	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше	Итого
Не назначали	2576 (48,25)	2189 (38,04)	1020 (33,79)	147 (37,69)	5932
Имелись противопоказания	22 (0,41)	26 (0,45)	13 (0,43)	10 (0,26)	71
Имелись побочные эффекты	94 (1,76)	113 (1,96)	72 (2,38)	11 (2,82)	290
Высокая стоимость	207 (3,88)	286 (4,97)	186 (6,16)	28 (7,18)	707
Не улучшают самочувствия	296 (5,54)	330 (5,74)	209 (6,92)	25 (6,41)	860

и возрастными группами 60-79 лет оказалась прямой и статистически значимой ( $r=0,197$ ;  $p<0,001$ ).

Среди причин неприема статинов лидирующее место, согласно ответам пациентов, был факт неназначения препарата врачом (таблица 7).

## Обсуждение

Изначально, при планировании и проведении исследования, ставились задачи объективно оценить распространенность ГХС среди населения и достижение целевых уровней ХС в реальной клинической практике; полученные результаты представлены в соответствующей публикации [4]. Аналогичные данные были получены в других российских и зарубежных исследованиях [5-9].

При дальнейшем анализе данных, полученных в исследовании, была обнаружена связь между социально-демографическими факторами и приверженностью пациентов к гиполипидемической терапии, в результате чего было принято решение исследовать этот аспект. Согласно полученным данным, мужчины чаще принимают статины, чем женщины; по социальному статусу инвалиды более привержены к лечению по сравнению с работаю-

щими, и с неработающими, и даже с пенсионерами. В зависимости от семейного положения чаще принимали статины пациенты из группы вдовец/вдова, а образование в данном случае особого влияния на частоту приема препаратов не оказало. В зависимости от возраста наиболее привержены к лечению пациенты 60-79 лет. Самой же частой причиной неприема лекарственных препаратов пациенты называли факт неназначения препарата врачом.

В связи с тем, что на старте исследования АРГО изначально не было поставлено цели изучить зависимость приема липидснижающих препаратов от социально-демографических факторов, анкеты-опросники не были составлены настолько подробно, чтобы получить возможность достаточно глубоко и грамотно оценить эти данные. Очевидно, что для лучшего понимания связи между социально-демографическими факторами, с одной стороны, и приверженностью к лечению пациентов, с другой, необходимо проводить более детальные исследования с учетом уровня доходов, благополучия семьи, возможно, расовой и/или этнической принадлежности, с использованием более детальных опросников, учитывающих личностные факторы человека, уровень

интеллекта, характер, мотивационные способности; исследование желательно проводить совместно с психологами. Все это поможет комплексно подойти к проблеме приверженности пациентов к терапии и позволит улучшить качество лечения. Результаты настоящего исследования, обнаружившие наличие связи между социально-демографическими параметрами и приверженностью пациентов к лечению, свидетельствуют о целесообразности учитывать это при общении с пациентом и назначении терапии.

## Заключение

Проведенный анализ гипополипидемической терапии в зависимости от социально-демографических параметров показал их разнонаправленную связь. Несомненно, социально-демографические

факторы оказывают влияние на готовность пациентов принимать препараты. Учет имеющихся у человека социально-демографических факторов даст возможность разработать стратегию и тактику взаимодействия с пациентом и будет способствовать повышению качества и результативности лекарственной терапии в конкретной группе пациентов. При назначении лечения это поможет найти наиболее "слабое звено" в группах пациентов, с которыми тщательнее надо проводить беседы и усилить контроль, что приведет к улучшению приверженности пациентов к терапии.

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

## Литература/References

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(5):3826. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
2. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian heart journal. 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
3. Sergienko IV, Ansheles AA, Ezhov MV et al. Dyslipidemia and atherosclerosis. Moscow: LLC "Patiss", 2020. 57 p. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Ежов М.В. и др. Дислипидемии и атеросклероз. Москва: ООО "ПатиСС", 2020. 57 с. ISBN 978-5-90363-388-3.
4. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
5. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. Circulation. 2006;113(5):647-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552737.
6. Sun GZ, Li Z, Guo L, et al. High prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among rural Chinese adults. Lipids Health Dis. 2014;13:189. doi:10.1186/1476-511X-13-189.
7. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, et al. Prevalence of dyslipidemia in outpatients of the Spanish health service: the HISPALIPID Study. Med Clin (Barc) 2006;127(9):331-4. doi:10.1157/13092314.
8. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. Clin Investig Arterioscler. 2014;26(6):274-84. doi:10.1016/j.arteri.2014.04.002.
9. Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the register REKVAZA). Ration Pharmacother Cardiol. 2014;10(6):612-6. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
10. Nebieridze DV, Mikhin VP, Kamyshova TV, et al. Enhancing the efficiency of hypertension and dyslipidemia control in real clinical practice: Results of an educational project for physicians in Kursk. Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(6):6470. (In Russ.) Небиеридзе Д.В., Михин В.П., Камышова Т.В. и др. Повышение эффективности контроля артериальной гипертензии и дислипидемий в реальной клинической практике: результаты образовательного проекта для врачей в Курске. Профилактическая медицина. 2014;17(6):64-70. doi:10.17116/profmed201417664-70.
11. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. Lancet. 1996;348:383-6. doi:10.1016/s0140-6736(96)01073-2.
12. Burkhart V, Sabaté E. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO 2003. J Nurs Scholarsh. 2003;35(3):207.
13. Coronary Drug Project Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. N Engl J Med 1980;303:1038-41. doi:10.1056/NEJM198010303031804.
14. Neznanov NG, Vid VD. The problem of compliance in psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2004;6(4):159-62. (In Russ.) Незнанов Н.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004;6(4):159-62.

# Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов

**Эксперты:** Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Ломакин Н. В., Мартынов А. И., Ройтман Е. В., Сычев Д. А.

**Научные сообщества:** Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Российский антитромботический форум (РАФ), Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу (НАТГ).

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, стратификация риска, сердечно-сосудистый риск, прогноз.

**Отношения и деятельность.** Экспертный совет проведен при поддержке АО "Нижфарм" (группа компаний STADA).

Поступила 20/11-2022

Принята к публикации 28/11-2022



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Ломакин Н. В., Мартынов А. И., Ройтман Е. В., Сычев Д. А. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN JXEBFN

The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines

**Expert Council:** Drapkina O. M., Vavilova T. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Lomakin N. V., Martynov A. I., Roitman E. V., Sychev D. A.

**Scientific communities:** the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ), the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMT), the Russian Antithrombotic Forum (RAF), the National Association for Thrombosis and Hemostasis (NATH).

**Keywords:** antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, primary prevention, risk stratification, cardiovascular risk, prognosis.

\*Corresponding author: lomakinnikita@gmail.com

**Received:** 20/11-2022

**Accepted:** 28/11-2022

**Relationships and Activities.** The Expert Council was held with the support of JSC "Nizhpharm" (STADA Group of companies).

**For citation:** Drapkina O. M., Vavilova T. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Lomakin N. V., Martynov A. I., Roitman E. V., Sychev D. A. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN JXEBFN

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lomakin N. V.\* ORCID: 0000-0001-8830-7231, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Roitman E. V. ORCID: 0000-0002-3015-9317, Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lomakinnikita@gmail.com

Драпкина О. М. — академик РАН, профессор, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Вавилова Т. В. — профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Карпов Ю. А. — профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. Е. А. Чазова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж. Д. — член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, вице-президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Ломакин Н. В.\* — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист кардиолог Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Мартынов А. И. — академик РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, Москва, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Ройтман Е. В. — профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии Москва, ORCID 0000-0002-3015-9317, Сычев Д. А. — академик РАН, профессор, профессор РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4496-3680].

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ККИ — коронарный кальциевый индекс, Лп(а) — липопротеин (а), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства/препараты, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ARRIVE — Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events, ASCEND — A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, ASPREE — Aspirin in Reducing Events in the Elderly, MACE — major adverse cardiovascular events, NNH — number needed to harm, NNT — number needed to treat, RR — относительный риск, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой во всем мире и увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, одну треть всех причин смерти взрослого населения во всем мире составляют ССЗ, связанные с атеросклерозом<sup>1</sup>. Атеросклеротические ССЗ представляют собой глобальную мультидисциплинарную проблему современного здравоохранения, решение которой позволит значительно снизить смертность и инвалидизацию населения. Так, согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации в 2020г составила 640,8 случаев на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 303 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1]. При этом у 62% мужчин инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть могут служить первыми проявлением ССЗ [2, 3]. Это обуславливает необходимость внедрения стратегий первичной профилактики на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму частоты сердечно-сосудистых катастроф и связанной с ними потери трудоспособности.

Современная стратегия первичной профилактики включает два связанных подхода: персональный (индивидуальный) и популяционный. Определение индивидуальных факторов риска (ФР) с интегральной оценкой с применением актуальных шкал определения риска, партнерское взаимодействие с пациентом с совместным построением персональных целей и профилактической траектории, обоснованная фармакотерапия позволяют повысить эффективность первичной профилактики [4]. Соблюдение здорового образа жизни, корректирующего большую часть поведенческих и биологических ФР, составляет основу первичной профилактики [5]. Тем не менее, особенности общей популяции на сегодняшний день требуют применения комплексного междисциплинарного подхода с ориентацией на пациента и семью, возраст-ассоциированные изменения, коррекцию психосоциальных факторов и социальных детерминант, обоснованную медикаментозную терапию [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к числу стран с очень высоким риском смерти от ССЗ. Так, курящие мужчины уже в возрасте 41 года с нормальным

или высоким нормальным артериальным давлением (систолическое артериальное давление 120-139 мм рт.ст.) независимо от уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), согласно оценке по шкале SCORE 2 [4]. Это требует использования у таких пациентов более активных индивидуализированных профилактических вмешательств [6, 7].

Роль антиагрегантной терапии для вторичной профилактики ССЗ является общепризнанной, что четко отражено в ключевых международных клинических рекомендациях, в то время как консенсус в отношении первичной профилактики нельзя считать достигнутым. Применение антиагрегантов для первичной профилактики ИМ и инсультов долгое время являлось рутинной стратегией снижения заболеваемости и смертности от этих жизнеугрожающих состояний [8]. Результаты нескольких ранних исследований потенциальной пользы применения ацетилсалициловой кислоты (АСК), выполненных в 1997-2007гг, свидетельствовали о том, что профилактическое назначение АСК в низких дозах статистически значимо снижает частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) на фоне заболеваний, которые характеризуются повышенным риском тромботических осложнений, в частности, у пациентов с артериальной гипертензией [9], полицитемией [10] или заболеваниями периферических артерий [11].

Гетерогенность ФР ССЗ указывает на необходимость стратификации подгрупп пациентов, для которых назначение антиагрегантов может выступать обоснованной стратегией первичной профилактики в условиях реальной клинической практики. Это диктует необходимость детального анализа существующих подходов к назначению антиагрегантов, а также их трансформации для более персонализированной первичной профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий.

С целью получения экспертного мнения по вопросам, связанным с применением АСК в рамках персонализированной первичной профилактики у пациентов высокого и очень высокого ССР без установленных ранее атеросклеротических ССЗ, под председательством академика РАН О. М. Драпкиной и д.м.н. Н. В. Ломакина, 26 сентября 2022г под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) состоялось заседание Совета экспертов для обмена опытом. Группа экспертов различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная

<sup>1</sup> Информационный бюллетень ВОЗ № 317 [Текст]. 2015. Электрон. дан.

медицина и генетика, гематология, клиническая фармакология) представила усовершенствованные схемы оценки индивидуального ССР и тактику ведения пациентов в рамках первичной профилактики ССЗ.

Точная стратификация ССР имеет принципиальное значение для определения стратегии первичной профилактики у некоторых категорий пациентов. Результаты недавнего исследования продемонстрировали, что у пациентов с выраженной кальцификацией коронарных артерий, но без диагностированных ССЗ, риск развития сердечно-сосудистых событий превышал таковой для пациентов с установленными ССЗ [12]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные об использовании АСК у лиц с высоким риском сосудистых осложнений, связанных с прогрессированием атеросклероза, но без установленных ССЗ.

Важно учитывать, что общий риск атеросклеротических ССЗ не является статичным и может как снижаться со временем при адекватном контроле ФР ССЗ, так и повышаться по мере прогрессирования атеросклеротического поражения, что вызывает необходимость периодического пересмотра соотношения "польза-риск" для каждого пациента с целью расширения возможностей антиагрегантной терапии [13].

Первые модели прогнозирования риска ССЗ были разработаны в исследовании Framingham Heart Study. Они легли в основу создания шкалы оценки риска, которая была принята как часть национального руководства экспертной группы Национальной образовательной программы по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых [14]. Оценка риска ССЗ у пациента должна быть проведена в самом начале дискуссии между пациентом и врачом для продвижения стратегий снижения риска, включая раннее начало фармакотерапии для контроля отдельных ФР [15].

Наиболее известной прогностической шкалой для оценки риска ССЗ в России является SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая нацелена на определение 10-летнего риска сердечно-сосудистого события с летальным исходом. Использование шкалы SCORE рекомендуется только для взрослых >40 лет, при этом градации для лиц >65 лет отсутствуют. Кроме того, используемое в данной шкале ограниченное число ФР не позволяет с высокой точностью оценить индивидуальный риск ССЗ и не учитывает особенности пациента, которые могут иметь ключевое значение в принятии решения о профилактическом назначении АСК.

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике ССЗ (пересмотр 2021г) содержат обновленные шкалы оценки

SCORE2 для лиц в возрасте 40-69 лет и SCORE2-OP для лиц >70 лет, в которых особое внимание уделено персонализации оценки 10-летнего ССЗ риска в зависимости как от индивидуальных, так и этногеографических характеристик. Принципиальным отличием является возможность использования этих шкал не только для определения риска смертельных исходов ССЗ, но и нежелательных сердечно-сосудистых событий — MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), а также повышенная прогностическая точность в отношении более молодых пациентов, что имеет ключевое значение для успешного использования шкалы с целью принятия решения о необходимости профилактического назначения препаратов [4]. В шкалах учитываются такие факторы, как пол, возраст, курение, уровень артериального давления и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности. Варианты обеих шкал разработаны для четырех групп стран: с низким, умеренным, высоким и очень высоким ССР ССЗ. Россия отнесена к странам с очень высоким ССР.

Однако стоит отметить, что шкалы SCORE-2 и SCORE-OP мало изучены при отборе больных для первичной профилактики, учитывают ограниченное число ФР. Более того, в странах с высоким риском он будет автоматически высокий у всех лиц ≥60 лет.

С течением времени подходы к ранней диагностике и лечению ССЗ подверглись существенным изменениям, в т.ч. за счет широкого внедрения в практику определения уровня высокочувствительных тропонинов, а также распространения чрескожных коронарных вмешательств, что значительно снизило риск летальных исходов ИМ. Это стало одним из ведущих факторов, которые изменили соотношение "польза-риск" для препаратов АСК: общее снижение смертности от ССЗ сделало преимущества профилактического применения АСК менее очевидными [8], в то время как общее увеличение частоты назначений могло привести к росту количества сообщений о нежелательных реакциях и, в целом, смещению оценки риска серьезных кровотечений при использовании препаратов АСК. Данные изменения нашли отражение в актуальных российских, европейских и американских клинических рекомендациях. В этих документах подчеркивается важность индивидуальной оценки пользы и риска назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, а также указывается необходимость более широкого использования мер по повышению долгосрочного положительного прогноза (повышение приверженности лечению и назначение гастропротекторов) для уменьшения риска нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эксперты подробно остановились на результатах исследований ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) и данных метаанализов, целью которых был синтез имеющихся доказательных клинических данных относительно возможности использования АСК для первичной профилактики ССЗ [16-18].

В исследовании ASCEND оценили эффективность АСК в дозе 100 мг в качестве первичной профилактики ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД) ( $n=15480$ , возраст  $\geq 40$  лет) и без атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов. Применение АСК приводило к статистически значимому снижению основных сосудистых событий (относительный риск (RR) по комбинированной конечной точке 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79-0,97,  $p=0,010$ ) и одновременному повышению риска больших кровотечений (RR 1,29; 95% ДИ: 1,09-1,52;  $p=0,003$ ), среди которых наиболее часто регистрируемыми были желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) (62,3% случаев), возникновение которых можно было предотвратить путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП). При этом частота фатальных инсультов или внутримозговых кровоизлияний на фоне приема АСК не увеличивалась [19].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARRIVE включало пациентов ( $n=12546$ , возраст  $\geq 55$  лет для мужчин и  $>60$  лет для женщин с умеренным 10-летним ССР (10-20%) без СД), принимавших АСК в дозе 100 мг/сут. либо плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 60 мес. По результатам исследования статистически значимых различий по комбинированной конечной точке, включавшей нестабильную стенокардию, ИМ, транзиторную ишемическую атаку, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, выявлено не было (отношение рисков (ОР) 0,96; 95% ДИ: 0,81-1,13,  $p=0,604$ ). При этом частота ЖКК была статистически значимо выше в группе АСК (ОР 2,11; 95% ДИ: 1,36-3,28,  $p<0,001$ ), однако общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом АСК, была сопоставима, составляя 16,75% в группе АСК и 13,54% в группе плацебо ( $p>0,05$ ) [20, 21].

Целью исследования ASPREE, включавшего 19114 пациентов (медиана возраста составила 74 года) без сопутствующих хронических заболеваний и ССЗ, не входящих в группу высокого риска кровотечений, являлось изучение эффективности приема АСК в дозе 100 мг/сут. в отношении продолжительности жизни, развития деменции и потери физической мобильности. При сравнении результатов терапии АСК или плацебо статистически значимых различий по первичной комбинированной конеч-

ной точке (смерть от любых причин, деменция, потеря физической мобильности) между группами (ОР 1,01; 95% ДИ: 0,92-1,11,  $p=0,79$ ) получено не было. По частоте ССЗ группы также статистически значимо не различались (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,83-1,08), при этом частота больших кровотечений была значимо выше у пациентов, принимавших АСК (ОР 1,38; 95% ДИ: 1,18-1,62) [22].

С целью обобщения данных, касающихся применения АСК для первичной профилактики ССЗ, провели несколько метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ). В частности, Gelbenegger G, et al. (2018) на основании анализа 33 РКИ с участием 164225 пациентов, включая завершённые на тот момент ARRIVE, ASCEND и ASPREE, продемонстрировали статистически значимое общее снижение риска MACE на 9% (RR 0,91; 95% ДИ: 0,86-0,95), ИМ на 14% (RR 0,86; 95% ДИ: 0,77-0,95), а также ишемического инсульта на 10% (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82-0,99) на фоне приема АСК по сравнению с плацебо. Исследователи выделили три группы пациентов, у которых прием АСК в низких дозах для первичной профилактики приводит к наиболее выраженному снижению риска MACE — некурящие пациенты (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82-0,99), пациенты мужского пола (RR 0,89; 95% ДИ: 0,83-0,95), а также пациенты, принимающие статины (RR 0,88; 95% ДИ: 0,8-0,96). Интерпретация выявленного повышения риска кровотечений на фоне приема АСК осложняется отсутствием четкого описания критериев тяжести. Кроме того, многие исследования были проведены несколько десятилетий назад, в связи с чем вероятны несоответствия современным стандартам оказания медицинской помощи при ССЗ и методам профилактики ЖКК [23].

Недавние метаанализы позволили выявить повышение пользы от профилактического назначения АСК у лиц  $<65$  лет, пациентов с СД, а также у пациентов с избыточной массой тела (с индексом массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) [16, 17, 24]. В частности, Seidu S, et al. (2019) отметили, что прием АСК в низких дозах сопровождается снижением абсолютного риска MACE у пациентов с СД на 1,06% в течение периода наблюдения продолжительностью 5 лет, что соответствует числу больных, которых необходимо лечить (Number Needed to Treat, NNT), равному 95 (95% ДИ: 61-208). При этом в ходе анализа риска отдельных сердечно-сосудистых событий установили, что для ИМ NNT составляет 44 (95% ДИ: 28-189) в когорте пациентов, принимавших АСК в низких дозах  $<5$  лет, для инсульта — 42 (95% ДИ 27-172) в случае приема АСК  $>5$  лет [25].

Abdelaziz HK, et al. (2019) в метаанализе результатов 15 РКИ с участием 165502 пациентов продемонстрировали, что профилактический прием АСК в низких дозах сопровождался снижением риска

нефатального ИМ (RR 0,82; 95% ДИ: 0,72-0,94), ишемического инсульта (RR 0,87; 95% ДИ: 0,71-0,89) или транзиторной ишемической атаки (RR 0,79; 95% ДИ: 0,71-0,89). Прием АСК был сопряжен с повышением риска больших кровотечений (RR 1,5; 95% ДИ: 1,33-1,69), внутричерепных кровоизлияний (RR 1,32; 95% ДИ: 1,12-1,55) и ЖКК (RR 1,52; 95% ДИ: 1,34-1,73) при отсутствии статистически значимого повышения частоты фатальных кровотечений (RR 1,09; 95% ДИ: 0,79-1,55) по сравнению с результатами в контрольной когорте пациентов, не получавших АСК. Авторы рассчитали NNT и число больных, которым вмешательство способно навредить (Number Needed to Harm, NNH) для основных конечных точек и пришли к выводу о достаточно сбалансированном соотношении "польза-риск" по результатам сопоставления данных показателей в общей популяции пациентов, принявших участие в исследованиях [26].

Терапевтический потенциал АСК как средства первичной профилактики ССЗ подтвердили также при ее использовании в составе фиксированных комбинаций (полипилл) с другими сердечно-сосудистыми препаратами. По результатам метаанализа трех РКИ: TIPS-3 (The International Polycap Study-3), HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и PolyIran (Fixed-dose Combination Therapy (PolyPill) in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians), авторы сделали вывод, что добавление АСК в состав фиксированной комбинации, содержащей минимум два антигипертензивных препарата и статин, у пациентов без сопутствующих ССЗ (10-летний риск 17,7%) приводит к снижению риска комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, проведение реваскуляризации) на 47% по сравнению с когортой пациентов, получавших плацебо (RR 0,53; 95% ДИ: 0,41-0,67). При этом снижение риска по отдельным компонентам комбинированной конечной точки было еще более выраженным, составляя для ИМ 53% (RR 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69) и для инсульта 51% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,32-0,73). Следует отметить, что применение полипила без АСК в составе также приводило к снижению риска как комбинированной конечной точки (RR 0,68; 95% ДИ: 0,57-0,81), так и отдельных компонентов — ИМ (RR 0,59; 95% ДИ: 0,39-0,88), инсульта (RR 0,62; 95% ДИ: 0,44-0,86), но в меньшей степени [27].

Экстраполяция полученных в исследованиях ASCEND, ARRIVE, ASPREE результатов на реальную клиническую практику требует осторожности по нескольким причинам. Несмотря на то, что целью исследования ARRIVE являлась оценка эффективности АСК в отношении первичной профилактики у пациентов умеренного риска ССЗ, наблюдаемая в исследовании частота MACE, составившая ~4%,

была в 2,5 раза меньше ожидаемой (>10%). Из этого следует, что в исследовании не участвовали пациенты высокого ССР, которые могли получить наибольшую пользу от профилактического приема АСК. Таким образом, выявленное в этом исследовании неблагоприятное соотношение пользы и риска применения АСК не должно быть экстраполировано на когорты пациентов с более высоким риском [20, 21].

Отмечаемая приверженность лечению составляла в исследованиях ARRIVE и ASPREE не >60%. Поскольку период циркуляции тромбоцита в крови составляет ~8 дней, остановка приема препарата на срок >1 нед. приводит к увеличению риска тромбозов, сопоставимому с группой плацебо, что согласуется с результатами крупного когортного исследования, в котором продемонстрировали увеличение частоты сердечно-сосудистых событий на 28% в случае отмены АСК у пациентов, принимавших его в целях первичной профилактики [28]. Низкая приверженность могла быть одним из факторов отсутствия выраженного положительного эффекта первичной профилактики ССЗ у пациентов в исследованиях ARRIVE и ASPREE, а также метаанализах на их основе. Важно отметить, что вышеупомянутые исследования 2018г были проведены с использованием кишечнорастворимых форм, что также могло послужить одним из факторов, негативно влиявших на соотношение "польза-риск" [29].

ЕОК и Европейская ассоциация по изучению диабета рекомендуют назначение АСК в низких дозах (75-100 мг/сут.) для первичной профилактики в первую очередь у пациентов с СД и высоким либо очень высоким риском ССЗ. При назначении низких доз АСК эксперты считают необходимым рассмотреть назначение ИПП для предотвращения риска ЖКК [30].

В рекомендациях ЕОК 2021г также подчеркивается возможность применения низких доз АСК в качестве средства первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний у пациентов с СД с высоким или очень высоким риском ССЗ. У внешне здоровых людей <70 лет с высоким и очень высоким ССР целесообразность широкого применения АСК не ясна, и до появления новых данных обоснованность приема АСК должна рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом ишемического риска и риска геморрагических осложнений у конкретного пациента [4, 31-33].

Американский кардиологический колледж и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association) предлагают рассматривать использование АСК у пациентов 40-70 лет с высоким 10-летним риском атеросклеротических ССЗ, не имеющих повышенного риска кровотечений [34].

Согласно обновленным рекомендациям панели экспертов United States Preventive Services Task Force

2022 польза от применения АСК для первичной профилактики ССЗ у пациентов в возрасте 40-59 лет, не входящих в группу повышенного риска кровотечений и имеющих 10-летний риск ССЗ  $>10\%$ , может превышать потенциальные риски. Решение о начале профилактической антиагрегантной терапии должно приниматься на индивидуальной основе, при этом оптимальный баланс пользы и риска ожидается у пациентов, осознанно желающих начать прием низких доз АСК. В группе пациентов  $>60$  лет прием АСК для первичной профилактики не рекомендован. Для уточнения сформулированных рекомендаций авторы отмечают необходимость проведения исследований, направленных на повышение точности прогноза риска ССЗ у пациентов разных социально-экономических групп, выяснение изменений приверженности терапии после информирования пациентов о пользе и рисках терапии, а также уточнение влияния АСК в низких дозах (75-100 мг, с практическими рекомендациями использовать дозу 81 мг как общепринятую в США) на конечные точки в долгосрочной перспективе 5-10 лет [35].

Обоснованность использования АСК для первичной профилактики также отражена в консенсусных экспертных рекомендациях по профилактике ССЗ китайского общества кардиологов, согласно которому назначение АСК целесообразно у взрослых пациентов в возрасте 40-69 лет с высоким ожидаемым риском ССЗ ( $>10\%$  в течение 10 лет), низким риском кровотечений, а также четким намерением принимать низкие дозы для долгосрочной профилактики. Наиболее выраженными ФР авторы называют артериальную гипертензию, СД, дислипидемию, ожирение, кальцификацию коронарных артерий ( $\geq 100$  баллов) или необструктивный стеноз коронарных артерий [36]. В рекомендациях подчеркивают, что детальная оценка индивидуальных ФР делает возможным выявление групп пациентов, в которых применение АСК в низких дозах (75-100 мг/день) с целью первичной профилактики наиболее целесообразно с точки зрения соотношения "польза-риск".

Согласно экспертному мнению, назначение АСК не рекомендовано пациентам  $>70$  лет и  $<40$  лет, а также пациентам с высоким риском кровотечений, принимающим антиагреганты и антикоагулянты, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства/препараты (НПВС), имеющим в анамнезе ЖКК, пептические язвы, тромбоцитопению, коагулопатию, тяжелые заболевания печени и почек, неконтролируемую артериальную гипертензию [36].

В недавно опубликованном национальном руководстве по профилактике неинфекционных заболеваний в Российской Федерации 2022г также рассматривается вопрос о целесообразности применения низких доз АСК в первичной профилактике. Эксперты подчеркивают, что у пациентов

$<70$  лет с высоким и очень высоким риском ССЗ, а также у пациентов с СД целесообразность широкого применения АСК должна рассматриваться в индивидуальном порядке [7].

Очевидно, что разработка более совершенных инструментов комплексной оценки факторов индивидуального риска представляется обязательным элементом стратегии снижения заболеваемости и смертности от ССЗ [37, 38]. Шкалы помогают в оценке риска, но должны трактоваться с учетом клинических знаний и опыта, а также факторов, которые могут повлиять на уровень риска (модификаторы риска). Модификаторами суммарного ССР служат наличие атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях, коронарный кальциевый индекс (ККИ), высокий уровень липопротеина (а) (Лп(а)) и психосоциальные факторы. На сегодняшний день имеются данные об эффективности АСК в зависимости от уровня того или иного модификатора.

Одним из важных клинических ориентиров для принятия решения о профилактическом назначении АСК являются данные инструментальных методов исследования, к которым относятся ультразвуковые методы диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, сопоставимые по информативности с определением ККИ в контексте оценки риска ССЗ. В частности, эксперты ЕОК считают целесообразным назначение АСК у пациентов с низким риском кровотечений в случае наличия бессимптомного стеноза сонных артерий (перекрытие просвета сосуда  $>50\%$ ), а также стеноза коронарных артерий, выявленного с помощью инструментальных методов визуализации [39, 40]. Недавно опубликованные отечественные рекомендации по профилактике хронических неинфекционных заболеваний также подтверждают необходимость применения АСК у пациентов с бессимптомным течением атеросклероза сонных артерий со стенозированием просвета  $>50\%$  (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), а также аорты, почечных артерий и артерий верхних конечностей [7].

Другим перспективным показателем, позволяющим проводить более точную стратификацию риска, является оценка ККИ — это быстрый вариант бесконтрастной компьютерной томографии сердца, использующийся для выявления кальцификации коронарных артерий. ККИ представляет собой более сильный модификатор по сравнению с атеросклеротическими бляшками периферических артерий. Прогностическое значение данного показателя оценивалось в наблюдательном когортном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), включавшем пациентов без сопутствующих ССЗ из 4 этнических групп ( $n=6814$ , возраст 45-84 года), которых распределили на 3 страты в зависимости от риска ССЗ, рассчитанного с использованием Pooled Cohort Equations:  $<5\%$ , 5-20% и  $>20\%$ . Кроме того,

у пациентов определяли ККИ, на основании которого выделили 4 группы пациентов с ККИ =0, ККИ =1-99, ККИ ≥100 и ККИ ≥400 [41]. В качестве комбинированной конечной точки использовали ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. Для оценки соотношения "польза-риск" применения АСК провели анализ 3540 пациентов в возрасте <70 лет, включенных в исследования MESA, не принимавших ранее АСК и не входящих в группу повышенного риска развития кровотечений. Из этих пациентов 5% имели высокий 10-летний риск ССЗ, при котором, согласно рекомендациям АСС/АНА (2019), показано профилактическое назначение АСК [42]. На основании расчета параметров NNT и NNH авторы установили, что у пациентов с ККИ ≥100 и ККИ ≥400 назначение АСК может принести больше пользы, чем вреда (NNT>NNH).

В то же время соотношение "польза-риск" у пациентов с ККИ =0 является неудовлетворительным, в связи с чем применение АСК у данной группы пациентов не рекомендовано. По результатам исследования отметили высокую диагностическую ценность ККИ как предиктора развития ишемической болезни сердца, а также возможность его использования для идентификации пациентов, у которых профилактическое назначение низких доз АСК является наиболее оправданным [42].

Schenone AL, et al. (2020) указывают, что решение о назначении АСК с целью первичной профилактики пациентам с умеренным 10-летним риском ССЗ (7,5-20%) может быть рекомендовано в случае повышенного (>100) ККИ либо при повышении концентрации Лп(а) [43]. Высокая концентрация Лп(а) в плазме ассоциируется с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза. Лица с чрезмерно повышенным уровнем Лп(а) >180 мг/дл (>430 ммоль/л) подвержены повышенному риску развития атеросклеротических ССЗ в течение жизни, аналогично пациентам с семейной гиперхолестеринемией.

На возможность использования Лп(а) в качестве информативного лабораторного биомаркера при оценке риска ССЗ указывают результаты исследования Chasman DI, et al. (2009), демонстрирующие взаимосвязь повышенного уровня Лп(а) в крови у женщин с почти двукратным возрастанием риска ССЗ, который может быть существенно снижен профилактическим назначением АСК в низких дозах [44]. Повышенный уровень Лп(а) указывает на более высокий риск у лиц с наличием нескольких ФР и свидетельствует о необходимости более интенсивных вмешательств, направленных на их коррекцию<sup>2</sup>. В связи с этим в национальном руко-

водстве по профилактике неинфекционных заболеваний содержатся рекомендации по однократному определению Лп(а) у пациентов умеренного или высокого риска ССЗ, а также у пациентов с семейным анамнезом раннего развития ССЗ [7].

Кроме того, Schenone AL, et al. (2020) подчеркивают, что у пациентов из группы высокого 10-летнего риска ССЗ (>20%) в возрасте 40-70 лет и низким риском кровотечений решение о начале приема низких доз АСК должно приниматься с учетом предпочтений пациента и предполагаемой приверженности к терапии, для выяснения которых лечащий врач должен доступным для пациента способом донести информацию о риске более тяжелых долгосрочных последствий МАСЕ по сравнению с риском внечерепных кровотечений, а также важности непрерывного профилактического приема АСК в течение ≥10 лет [43].

Также эксперты подробно обсудили подходы к увеличению соотношения "польза-риск" при профилактическом использовании АСК. Повышение частоты кровотечений, отмеченное в ключевых исследованиях, как правило, возникало на фоне отсутствия эффективных мер гастропротекции, среди которых важное место занимает назначение ИПП [45]. В частности, в исследовании ASCEND ИПП принимали не >25% пациентов [46], в то время как более широкое их применение способно существенно увеличить пользу АСК в первичной профилактике у пациентов с повышенным атеросклеротическим риском [4]. В частности, в метаанализе эффективности применения гастропротекторов с целью профилактики и лечения язвенной болезни, включившем суммарно 849 клинических исследований, авторы выявили снижение риска кровотечений верхних отделов ЖКТ на 79% у пациентов, принимавших АСК или другие НПВС в комбинации с ИПП [45]. Эти результаты согласуются с ранее проведенным метаанализом Mo C, et al. (2015), который показал высокую эффективность использования ИПП (омепразола, эзомепразола и др.) в стандартных дозах в отношении профилактики язвенных поражений (отношение шансов (ОШ) =0,16; 95% ДИ: 0,12-0,23) и кровотечений ЖКТ (ОШ =0,27; 95% ДИ: 0,16-0,43) у пациентов, длительно принимающих низкие дозы АСК, без увеличения риска возникновения МАСЕ [47]. García Rodríguez LA, et al. (2020) по результатам крупного наблюдательного исследования, включавшего 199049 пациентов, которым назначали АСК в дозе 75-300 мг/сут., отметили значимость как можно более раннего назначения ИПП на фоне начала приема АСК с целью достижения максимального протективного эффекта. Авторы также установили, что использование ИПП приводит к снижению риска АСК-индуцированных ЖКК [48].

<sup>2</sup> Scheel P, Meyer J, Blumenthal RS, et al. Lipoprotein(a) in Clinical Practice. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/02/08/05/lipoproteina-in-clinical-practice>. (Jul 02, 2019).

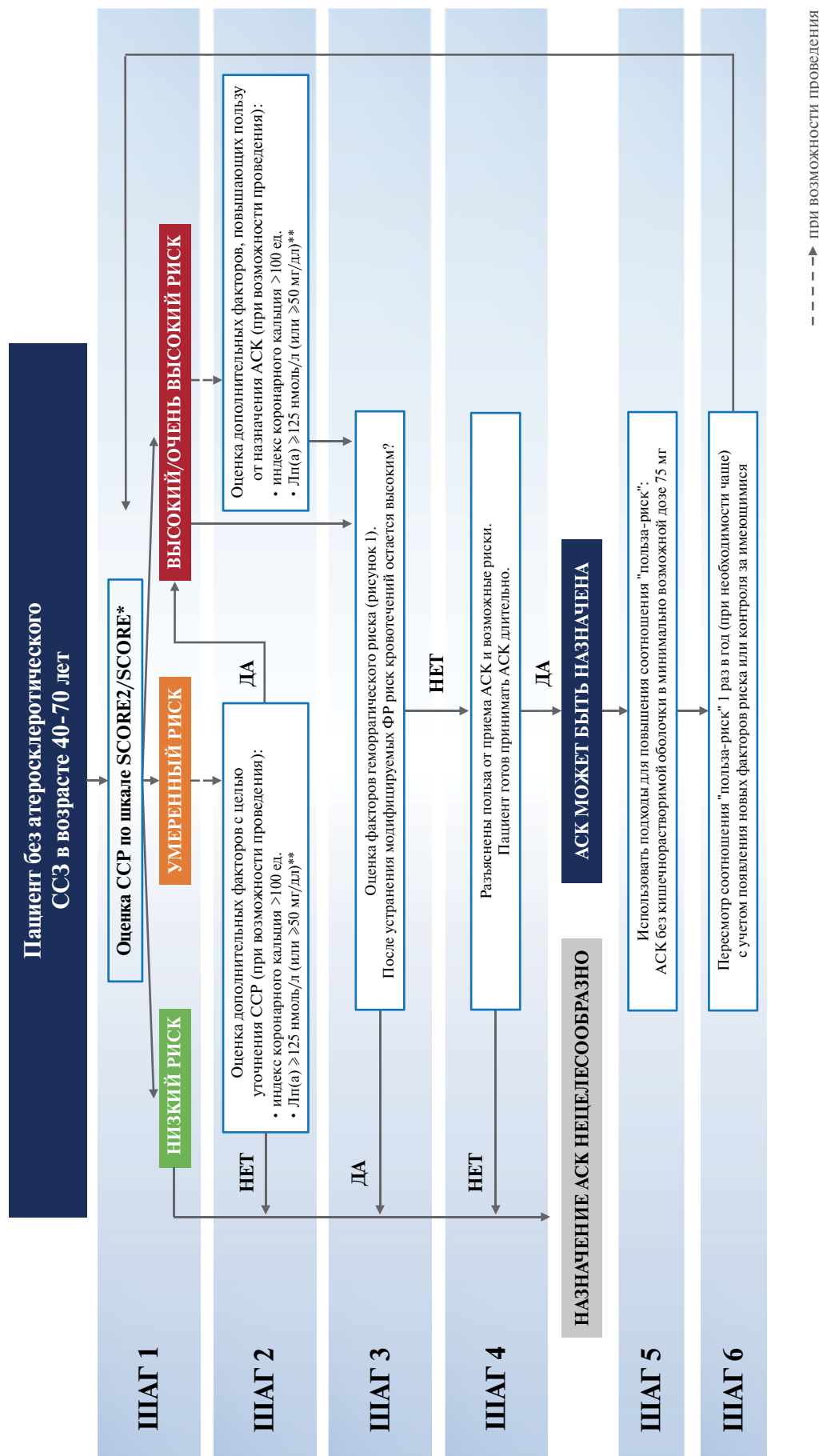


Рис. 1 Алгоритм назначения АСК пациентам высокого и очень высокого ССР без клинической манифестации атеросклеротических ССЗ. Примечание: \* — при наличии возможности — использовать шкалу SCORE2, также допустимо применение шкалы SCORE; \*\* — доказательная база с точки зрения реклассификации ССР и применения АСК ограничена. АСК — ацетилсалициловая кислота, Лп(а) — липопротеин (а), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — факторы риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Еще одним важным аспектом недавно проведенных исследований АСК для профилактики ССЗ является применение исключительно кишечнорастворимых лекарственных форм, для которых характерна более низкая степень абсорбции из среды тонкого кишечника с высоким значением pH, что могло оказывать влияние на выраженность ингибирования тромбоцитов, в особенности у пациентов с избыточной массой тела и пациентов с СД [49, 50]. Высокая степень проникновения АСК через эпителий ЖКТ в кислой среде указывает на целесообразность использования лекарственных форм АСК, лишенных кишечнорастворимой оболочки, для достижения оптимального уровня абсорбции в ЖКТ и стабильного ингибирования синтеза тромбоксанов А<sub>2</sub> и В<sub>2</sub>. Снижение полноты и скорости всасывания АСК в кишечнике, а также действие кишечных ферментов, участвующих в биотрансформации АСК, приводят к повышению вариабельности фармакодинамического эффекта и, соответственно, менее предсказуемой клинической эффективности [49]. Использование таблетированных форм АСК, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в ранних исследованиях профилактического назначения АСК может являться одной из причин различий зафиксированной эффективности и безопасности по сравнению с исследованиями, проведенными недавно [37]. В связи с этим эксперты ЕОК рекомендуют отдавать предпочтение простым формам АСК с немедленным высвобождением при назначении монотерапии пациентам с индексом массы тела  $>35 \text{ кг/м}^2$  или весом  $>120 \text{ кг}$ , учитывая доказанное отсутствие преимущества кишечнорастворимых форм АСК перед таблетированными формами АСК, не покрытыми кишечнорастворимой оболочкой, с точки зрения безопасности в отношении ЖКТ [51-53]. С учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик АСК, клинически значимый уровень снижения агрегации тромбоцитов может быть достигнут на фоне приема препарата в дозе, не превышающей 75 мг [54], что согласуется с результатами отдельных исследований и крупных метаанализов, подтверждающих наличие четкой зависимости между принимаемой дозой АСК и частотой кровотечений [55, 56]. В метаанализе Serebruany VL, et al. (2004) обобщили данные о частоте кровотечений у пациентов в зависимости от дозы АСК. Авторы установили, что на фоне ежедневного приема АСК в дозе  $<100 \text{ мг/сут.}$  общая частота кровотечений, малых кровотечений, а также ЖКК были существенно ниже, чем у пациентов, принимавших более высокие дозы АСК от 100 до 325 мг/сут. [56].

Таким образом, возможные стратегии увеличения соотношения "польза-риск" для препаратов АСК включают применение ИПП, отказ от лекар-

ственных форм с кишечнорастворимой оболочкой в пользу препаратов без модификации высвобождения, а также применение препаратов АСК в минимально возможной дозе — 75 мг.

В своем заключительном слове председатели Совета экспертов подчеркнули актуальность рассмотренных вопросов и плодотворный характер обсуждения.

Таким образом, мультидисциплинарной командой экспертов после обсуждения и подведения итогов были предложен практико-ориентированный алгоритм по назначению АСК в рамках первичной профилактики тромботических осложнений у определенных категорий пациентов высокого и очень высокого ССР в соответствии с оценкой соотношения "польза-риск". Ожидается, что по мере накопления клинических данных и доказательной базы рекомендации приобретут больший уровень достоверности.

### **По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:**

Использование персонализированных подходов к назначению АСК с целью первичной профилактики, основанных на доступных методах стратификации риска ССЗ в отдельных когортах пациентов, является перспективной стратегией снижения заболеваемости и смертности от ССЗ. Совокупность имеющихся доказательств клинической эффективности и безопасности АСК позволяет сделать вывод о допустимости его применения для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов на основании индивидуальной комплексной оценки соотношения "польза-риск".

В связи с этим чрезвычайно актуальным как для лечащего врача, так и для пациента является внедрение четкого практико-ориентированного алгоритма назначения АСК таким пациентам с целью профилактики атеросклеротических ССЗ (рисунок 1), который должен включать следующие ключевые положения:

**1 шаг.** Оценить наличие высокого/очень высокого риска атеросклеротического ССЗ по шкале SCORE2/SCORE у пациентов в возрасте 40-70 лет<sup>3</sup>. Низкие дозы АСК могут быть наиболее оправданными среди лиц с высоким риском атеросклеротических ССЗ, у которых не удастся достичь оптимального контроля ФР.

**2 шаг.** Целесообразно учесть модификаторы ССР. Пациент умеренного ССР по шкале SCORE2/SCORE с повышенным индексом коронарного

<sup>3</sup> У ряда пациентов высокий и очень высокий ССР может определяться в возрасте младше 40 лет; при наличии возможности — использовать шкалу SCORE2; также допустимо применение шкалы SCORE.

## 1. Оценка общего геморрагического риска

Под высоким риском кровотечения понимают наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, синдрома "хрупкости", ХБП, требующей диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## 2. Оценка риска ЖКК

СОСТОЯНИЕ	БАЛЛЫ
анамнез по желудочно-кишечным язвам/ЖКК	2
терапия антикоагулянтами	2
хронический прием НПВС/кортикостероидов	2
возраст ≥65 лет	1
диспепсия	1
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1
инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	1
хронический прием алкоголя	1

При сумме баллов ≥2 риск ЖКК высокий

Рис. 2 Оценка геморрагического риска у пациентов, принимающих АСК.

Примечание: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства/препараты, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

кальция (индекс Агатсона >100 ед.) [7], уровнем Лп(а) ≥125 нмоль/л (или ≥50 мг/дл) [57], в ряде случаев может быть отнесен к категории высокого ССР, при котором рассматривается назначение АСК. В случае исходно высокого и очень высокого ССР, оцененного по шкале SCORE2/SCORE, наличие этих уточняющих факторов будет свидетельствовать о еще большей пользе назначения АСК с целью первичной профилактики ССЗ.

**3 шаг.** Оценить наличие ФР кровотечений. Пациенты с высоким риском ЖКК имеют хотя бы один из следующих критериев — язвенная болезнь или ЖКК в анамнезе, хроническое использование НПВС или кортикостероидов, терапия антикоагулянтами или имеют в наличии ≥2 следующих критериев: возраст ≥65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя [31–33]. Оценка геморрагического риска не исчерпывается этими критериями (рисунок 2). Также следует принять во внимание наличие у пациента внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, синдрома "хрупкости", хронической болезни почек, требующей диализа или с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также совместный прием других антиагрегантов и селективных ингибиторов обратно-

го захвата серотонина [33, 35, 58, 59]. Необходимо снизить риск кровотечений путем модификации факторов повышенного геморрагического риска (эрадикация *Helicobacter pylori*, отмена сопутствующей терапии, повышающей риск кровотечений, включение в схему профилактики ИПП при наличии соответствующей патологии ЖКТ, коррекция тромбоцитопении и т.д.). При сохранении высокого геморрагического риска применение АСК не показано.

**4 шаг.** Обсудить с пациентом готовность и желание принимать АСК с профилактической целью длительно, доступно объяснить возможные риски и пользу от приема АСК.

**5 шаг.** Использовать подходы для повышения соотношения "польза-риск": применение АСК без кишечнорастворимой оболочки (не влияет на безопасность, но повышает эффективность терапии), использование АСК в минимально возможной дозе — 75 мг (не влияет на эффективность, но повышает безопасность терапии).

**6 шаг.** 1 раз в год (при необходимости чаще) пересматривать соотношения "польза-риск" с учетом появления новых ФР или контроля за имеющимися.

**Отношения и деятельность.** Экспертный совет проведен при поддержке АО "Нижфарм" (группа компаний STADA).

## Литература/References

1. Russian Statistical Yearbook. 2021/Federal State Statistics Service (Rosstat). Moscow, 2021; p. 224 (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2021/Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М., 2021; с. 224.
2. National guidelines for the All-Russian Scientific Society for Cardiovascular Prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6S2):2-64. (In Russ.) Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6S2):2-64. EDN VZPAUN.
3. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, et al. Prevention of cardiovascular disease: the development. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(3):5-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):5-7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
5. Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4278. (In Russ.) Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С., Панкова Е.Д., Ленец Е.А., Каченко П.Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4278 doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
6. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
7. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 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.
8. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the modern era of cardiovascular disease prevention. Methodist DeBakey Cardiovascular J. 2021;17(4):36-47. doi:10.14797/mdcvj.293.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
10. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):473-8. doi:10.1055/s-2007-996124.
11. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med. 2007; 261(3):276-84. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x.
12. Blankstein R, Chandrasekhar Y. Extensive Coronary Artery Calcifications: No Longer Primary Prevention! J Am Coll Cardiol Img. 2020;13:183-5. doi:10.1016/j.jcmg.2019.12.007.
13. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary cardiovascular prevention: why the wonder drug should not be precipitously dismissed. Pol Arch Intern Med. 2020;130(2):121-9. doi:10.20452/pamw.15215.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/ AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082-143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
15. Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VIS, et al. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. Arterial Hypertension. 2020;26(4):371-82. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.
16. Calderone D, Greco A, Ingala S, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary cardiovascular risk prevention in younger and older age: an updated systematic review and meta-analysis of 173,810 subjects from 21 randomized studies. Thromb Haemost. 2022;122(3):445-55. doi:10.1055/a-1667-7427.
17. Zhao B, Wu Q, Wang L, et al. Pros and cons of aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a secondary study of trial sequential analysis. Front Pharmacol. 2020;11:592116. doi:10.3389/fphar.2020.592116.
18. Masson G, Lobo M, Masson W, et al. Aspirin in primary prevention. Meta-analysis stratified by baseline cardiovascular risk. Arch Cardiol Mex. 2020;90(3):293-9. doi:10.24875/ACM.20000267.
19. Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39. doi:10.1056/NEJMoa1804988.
20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2018;392(10152):1036-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: Advice for a decisional strategy based on risk stratification. Anatol J Cardiol. 2020;23(2):70-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.89916.
22. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
23. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. BMC Med. 2019;17(1):198. doi:10.1186/s12916-019-1428-0.
24. Ma H, Gu Q, Niu H, et al. Benefits and Risks Associated With Aspirin Use in Patients With Diabetes for the Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:741374. doi:10.3389/fendo.2021.741374.
25. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):70. doi:10.1186/s12933-019-0875-4.
26. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):2915-29. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.501.
27. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of

- cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
28. Sundström J, Hedberg J, Thureson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136(13):1183-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321.
29. Gitin A, Pfeffer MA, DeMets DL, Hennekens CH. Aspirin in Primary Prevention: Needs Individual Clinical Judgments. *Am J Med*. 2020;133(7):774-6. doi:10.1016/j.amjmed.2020.01.006.
30. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
32. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
33. Akchurin RS, Alekhan BG, Aronov DM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Акчурин Р.С., Алехан Б.Г., Аронов Д.М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
34. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678. Correction: *Circulation*. 2020;141(16):e774.
35. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327(16):1577-84. doi:10.1001/jama.2022.4983.
36. Li XY, Shi ZW, Zhao D, et al. 2019 Chinese expert consensus statement on aspirin application in primary prevention of cardiovascular disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(10):1221-3. doi:10.1097/CM9.0000000000000762.
37. De Caterina R, Aimo A, Ridker PM. Aspirin Therapy for Primary Prevention: The Case for Continuing Prescribing to Patients at High Cardiovascular Risk-A Review. *Thromb Haemost*. 2020 Feb;120(2):199-206. doi:10.1055/s-0039-3400294.
38. Jhaveri A, Sibley RA, Spatz ES, et al. Aspirin, Statins, and Primary Prevention: Opportunities for Shared Decision Making in the Face of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(6):67. doi:10.1007/s11886-021-01499-y.
39. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
40. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
41. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*. 2020;141(19):1541-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010.
42. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453-60. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
43. Schenone AL, Lincoff AM. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular events. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5):300-11. doi:10.3949/ccjm.87a.19045.
44. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):371-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.019.
45. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231-41. doi:10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
46. Parish S, Mafham M, Offer A, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J*. 2022;43(21):2010-9. doi:10.1093/eurheartj/ehac179.
47. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5382-92. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5382.
48. García Rodríguez LA, Lanás A, Soriano-Gabarró M, et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Risks of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding among Users of Low-Dose Aspirin: A Population-Based Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):928. doi:10.3390/jcm9040928.
49. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37(8):2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
50. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
51. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672f-86. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
52. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
53. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413-6. doi:10.1016/S0140-6736(96)01254-8.
54. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(18):2018-24. doi:10.1001/jama.297.18.2018.
55. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036

- patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1218-22. doi:10.1016/j.amjcard.2005.01.049.
56. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004;75(1):40-7. doi:10.1002/ajh.10451.
57. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13:374-92. doi:10.1016/j.jacl.2019.04.010.
58. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med.* 2021;85:1-13. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.014.
59. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(3):4-18. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;151(3):4-18.

# Показатели углеводного обмена на фоне применения питавастатина у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак

Некрасов А. А.<sup>1,2</sup>, Тимошенко Е. С.<sup>2</sup>, Чернева Д. В.<sup>2</sup>, Воловатова И. Н.<sup>1</sup>, Некрасова Т. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Нижний Новгород; <sup>2</sup>ТБУЗ НО "Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода". Нижний Новгород, Россия

Диабетогенное влияние является одним из побочных действий статинов. Питавастатин считается единственным на сегодняшний день препаратом данной группы, который сочетает высокую липид-корректирующую активность с отсутствием негативного действия на углеводный обмен. В статье представлен случай коррекции показателей углеводного обмена на фоне применения питавастатина у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак. Обсуждаются оптимальные алгоритмы обследования и лечения таких пациентов на примере данной больной.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, дислипидемия, нарушенная гликемия натощак, питавастатин.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 27/11-2022

Рецензия получена 28/11-2022

Принята к публикации 02/12-2022



**Для цитирования:** Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Чернева Д. В., Воловатова И. Н., Некрасова Т. А. Показатели углеводного обмена на фоне применения питавастатина у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3496. doi:10.15829/1728-8800-2022-3496. EDN NBPLCM

## Indicators of carbohydrate metabolism in a patient with dyslipidemia and impaired fasting glycemia receiving pitavastatin: a case report

Nekrasov A. A.<sup>1,2</sup>, Timoshchenko E. S.<sup>2</sup>, Cherneva D. V.<sup>2</sup>, Volovatova I. N.<sup>1</sup>, Nekrasova T. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 5. Nizhny Novgorod, Russia

Statins have diabetogenic properties. Pitavastatin is currently considered the only drug in this group that combines high lipid-correcting activity with the absence of a negative effect on carbohydrate metabolism. The article presents a case of correction of carbohydrate metabolism indicators against the background of pitavastatin therapy in a patient with dyslipidemia and impaired fasting glycemia. The optimal algorithms for the examination and treatment of such patients are discussed on the example of this patient.

**Keywords:** metabolic syndrome, dyslipidemia, impaired fasting glycemia, pitavastatin.

**Relationships and Activities:** none.

Nekrasov A. A. \* ORCID: 0000-0003-3325-4405, Timoshchenko E. S. ORCID: 0000-0003-2132-6467, Cherneva D. V. ORCID: 0000-0002-

2089-3606, Volovatova I. N. ORCID: 0000-0003-3524-8420, Nekrasova T. A. ORCID: 0000-0002-3184-8931.

\*Corresponding author:  
anekrassov@mail.ru

**Received:** 27/11-2022

**Revision Received:** 28/11-2022

**Accepted:** 02/12-2022

**For citation:** Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Cherneva D. V., Volovatova I. N., Nekrasova T. A. Indicators of carbohydrate metabolism in a patient with dyslipidemia and impaired fasting glycemia receiving pitavastatin: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3496. doi:10.15829/1728-8800-2022-3496. EDN NBPLCM

АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия(и), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anekrassov@mail.ru

[Некрасов А. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, врач городского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0003-3325-4405, Тимошенко Е. С. — к.м.н., зав. городским кардиологическим диспансером, ORCID: 0000-0003-2132-6467, Чернева Д. В. — врач городского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0002-2089-3606, Воловатова И. Н. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-3524-8420, Некрасова Т. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-3184-8931].

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

- Питавастатин является единственным на сегодняшний день статином, который сочетает высокую липидкорректирующую активность с отсутствием диабетогенного действия.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Клинический случай демонстрирует возможность улучшения показателей углеводного обмена у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак после начала терапии питавастатином. Питавастатин можно шире использовать для лечения лиц с метаболическим синдромом, дислипидемией и повышенной склонностью к нарушениям метаболизма углеводов.

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

- Pitavastatin is currently the only statin that combines high lipid-lowering activity without diabetic effect.

**What might this study add?**

- This case report demonstrates the possibility of improving carbohydrate metabolism in a patient with dyslipidemia and impaired fasting glycemia after the start of pitavastatin therapy. Pitavastatin may be more widely used for the treatment of persons with metabolic syndrome, dyslipidemia, and an increased tendency to disorders of carbohydrate metabolism.

В последние годы в практической работе кардиолога все чаще возникают вопросы, связанные с выбором оптимальной терапии у коморбидных пациентов, чей сердечно-сосудистый риск определяется комбинацией важных и требующих особого учета факторов. Примером такого часто встречающегося патологического симптомокомплекса является метаболический синдром (МС), имеющий в своей основе абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность и тесно ассоциированный с нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, артериальной гипертензией (АГ), жировой болезнью печени, склонностью к снижению клубочковой фильтрации и т.д. [1, 2].

Особую остроту проблеме МС придает неуклонно растущая распространенность его компонентов в различных популяциях, включая взрослое население Российской Федерации. По данным недавно опубликованного аналитического обзора частота выявления ожирения в России непрерывно увеличивается в течение 3-х последних десятилетий, достигая на некоторых территориях 48,5%; при этом доля лиц с абдоминальным типом ожирения в зависимости от пола и региона может составлять 15,2-82,4% [3]. Аналогично, в Российской Федерации фиксируется высокая частота АГ [4], дислипидемий (ДЛП) [5] и нарушений углеводного обмена [6].

Эти эпидемиологические тенденции определяют "портрет" типичного пациента, нуждающегося в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, который зачастую обращается к кардиологу, уже имея несколько метаболических нарушений, например, нередко сочетание ДЛП и нарушений углеводного обмена.

Для коррекции липидного профиля в рамках первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики чаще всего назначают статины [5], ко-

торые эффективны и безопасны, хотя и не лишены побочных явлений.

Одним из нежелательных эффектов статинов считают их диабетогенное действие, в силу которого частота новых случаев сахарного диабета (СД) на фоне статинотерапии повышается на 10-12% [7].

Существует врачебный консенсус, подтверждающий, что позитивное влияние статинов на сердечно-сосудистый риск (ССР) существенно "перевешивает" их негативное действие на углеводный обмен [7, 8]. Вместе с тем очевиден и тот факт, что риск развития СД на фоне статинотерапии следует по возможности минимизировать, особенно среди лиц с предрасположенностью к нарушениям метаболизма углеводов [9].

Это ставит перед практикующим кардиологом вопрос о выборе оптимального статина в той нередкой ситуации, когда у пациента сочетаются МС, ДЛП и нарушения гликемии либо высокий риск их развития.

В рамках поиска решения данной проблемы важно отметить, что на фоне малых и средних доз статинов вероятность формирования СД существенно снижается [10].

Этот факт акцентирует внимание специалистов на возможности использования питавастатина, который может быть назначен в дозировках 1, 2 или 4 мг/сут., но при этом остается сильнодействующим липидснижающим препаратом, не уступающим по эффективности эквивалентным терапевтическим дозам аторвастатина и розувастатина [7, 11].

Кроме того, риск СД варьирует в зависимости от молекулярных особенностей статина, что было доказано многими исследователями и подтвердило пользу назначения питавастатина предрасположенным к нарушениям гликемии больным [7, 9, 11-13]. Питавастатин оказался полностью нейтральным

в плане риска СД либо даже снижал этот риск [7, 14, 15]. С этим хорошо согласуются результаты нового многоцентрового исследования, проведенного PRELIPID Study Group у лиц с ДЛП и предиабетом [9], которое выявило снижение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) на фоне питавастатина относительно получавших аторвастатин и симва-статин пациентов. Проведенный в 2022г метаанализ, обобщивший результаты наиболее крупных исследований по диабетогенным свойствам статинов, также показал преимущество назначения питавастатина для сохранения нормальных показателей углеводного обмена [7].

Механизм протективного влияния питавастатина на углеводный обмен изучался в экспериментальных и клинических исследованиях [16, 17]. По мнению экспертов, он может быть связан с повышением уровня адипонектина, который участвует в энергетическом обмене как гормон "сытости", способствует утилизации и запасанию богатых энергией субстратов, жирных кислот и глюкозы, снижает активность воспаления в жировой ткани, увеличивает чувствительность мышц и печени к инсулину, предупреждает развитие или смягчает уже развившуюся инсулинорезистентность, повышает жизнеспособность  $\beta$ -клеток, способствует уменьшению уровня триглицеридов и повышению уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [16-18].

Несмотря на имеющиеся предпосылки к более широкому применению питавастатина у многочисленных больных с МС, ДЛП и нарушениями гликемического контроля, в реальной клинической практике он чаще используется: 1) для продолжения статинотерапии после возникновения побочных эффектов на фоне других препаратов данной группы, 2) у лиц с заведомо высоким риском развития подобных побочных явлений, например, из-за тяжести коморбидной патологии или общей "хрупкости" пациента.

Вместе с тем, в отечественной кардиологии проведены клинические исследования и описаны случаи успешного применения питавастатина для заметно более широкого круга больных [19, 20]. Этот позитивный клинический опыт заслуживает дальнейшего распространения.

В свете решения этой задачи, приводим клиническое наблюдение пациентки с ДЛП и нарушением гликемии натощак.

#### **Описание и обсуждение клинического случая**

Пациентка К., 53 лет, обратилась к врачу после получения результатов проведенного в рамках диспансеризации биохимического исследования крови, в связи с обеспокоившими ее отклонениями некоторых показателей от нормы.

Активных жалоб на момент обращения к кардиологу не имела.

Семейный анамнез отягощен наличием СД 2 типа у матери больной, которая скончалась от инфаркта миокарда в возрасте 64 лет. СД 2 типа страдает и ее старшая сестра.

Около 10 лет у пациентки отмечается АГ; 3 года назад был поставлен диагноз "Гипертоническая болезнь, стадия II, ст. 2, риск 3", по поводу чего получает телмисартан 40 мг/сут. и индапамид 1,5 мг/сут. с эффективным контролем АГ. Больная никогда не курила.

Рост пациентки — 155 см, вес — 71 кг, индекс массы тела — 29,6 кг/м<sup>2</sup>.

По результатам исследования липидного профиля выявлена ДЛП с уровнем общего ХС 6,0 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 3,9 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,2 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации составляла 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Уровни аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы — 21 и 28 Ед/л, соответственно.

Концентрация глюкозы плазмы крови при исследовании стационарным глюкометром — 4,5 ммоль/л. Следует отметить, что пациентка опасалась развития СД в связи с наличием отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию и поэтому периодически определяла уровень глюкозы крови домашним глюкометром своей родственницы. Кроме того, она избегала избыточного употребления продуктов с высоким содержанием сахара. С ее слов, уровень гликемии натощак у нее всегда был в пределах нормы. Содержание в крови  $HbA_{1c}$  за месяц до визита составило 5,8%.

Цветовое триплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий признаков атеросклероза не выявило.

С учетом имевшихся на момент выявления ДЛП факторов, был определен ССР по шкале SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2), который составил 11%. Таким образом, пациентка была отнесена к группе высокого ССР, что требовало поддержания целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [5].

В целях коррекции ДЛП был назначен розувастатин в дозе 10 мг/сут., как препарат с хорошей доказательной базой при проведении первичной профилактики [21].

На старте и при продолжении статинотерапии больная чувствовала себя удовлетворительно, новых жалоб не предъявляла. На момент повторного визита через 4 мес. отмечалась положительная динамика по уровню ХС ЛНП, но целевых значений не достигнуто: уровень ХС ЛНП составил 2,9 ммоль/л; уровень общего ХС снизился до 4,4 ммоль/л. Трансаминазы печени и скорость клубочковой фильтрации без динамики. Основываясь на этих лабораторных и клинических данных, следовало бы рассмотреть увеличение дозы розува-

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,  
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



www.livazo.ru



РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

## ЛИВАЗО обеспечивает:

- снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%<sup>1</sup>
- минимальный риск лекарственных взаимодействий<sup>2</sup>
- низкий риск возникновения НЯ\*\* и СД 2 типа<sup>3-7</sup>

\* 4 мг vs 1 мг питувастатина; \*\* НЯ – нежелательные явления

1. Taguchi I et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018;137:1997–2009 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615;  
2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin. Lipidol*. 2012;7 (3 Suppl.1): 3-9; 3. Choi JY et al. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017;  
4. Bocchi C, Cicero AFG. *Clin Lipidol*. 2012;7(suppl.1):1-16; 5. Yoshida S. *Prog Med*. 2007;27:1189; 6. Kawai Y et al. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:283-97; 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 8. IQVIA Data: Sep'22 Retail Channel. Средняя розничная стоимость. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка, рассчитанная на 1 месяц приема).

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИВАЗО

**Торговое наименование:** Ливазо. **МНН:** питувастатин. **Лекарственная форма, дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питувастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет; препарат Ливазо не должен применяться совместно с препаратами фибриновой кислоты (внутрь или инъекционно) или в течение 7 дней после их отмены. **Побочное действие (приведена информация только о НР с частотой возникновения «часто»\*\*\*):** нарушение сна (бессонница), головная боль, запор, диарея, диспепсия, тошнота, миалгия, артралгия. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд., Рахинс Ист, Рингаскхиди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плошадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. \*\*\* Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению  
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

### Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАХ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

статины в целях дальнейшей коррекции липидного профиля.

Однако обращала на себя внимание отрицательная динамика некоторых показателей углеводного обмена: концентрация глюкозы в крови натощак составила 6,1 ммоль/л, а уровень  $HbA_{1c}$  увеличился до 6,2%. Согласно актуальным рекомендациям, уровень  $HbA_{1c}$   $>6,0$  и  $<6,5\%$  ( $>42$  и  $<48$  ммоль/моль) сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови [22]. В случае же сомнительных значений гликемии рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста, что и было выполнено у нашей пациентки в течение недели после второго визита. По результатам этого теста уровень глюкозы в венозной плазме был 6,4 ммоль/л, а через 2 ч после углеводной нагрузки — 7,3 ммоль/л, что свидетельствовало о нарушенной гликемии натощак.

С учетом отягощенного по СД 2 типа семейного анамнеза пациентки, а также настороженности по поводу диабетогенного влияния статинов, дальнейший прием розувастатина (и, тем более, с увеличением дозы) представлялся нецелесообразным из-за риска усугубления нарушений углеводного обмена, возможного снижения приверженности к терапии и ноцебоэффекта. В связи с этим лечащим врачом было принято решение о замене розувастатина на питавастатин (Ливазо) в дозе 4 мг/сут.

В течение последующего полугодия пациентка не отмечала существенных изменений в самочувствии, продолжала прием питавастатина в той же дозировке и не посещала врача по причинам личного характера. Сопутствующая антигипертензивная терапия в это время не изменялась. Не было существенных изменений и в пищевом поведении пациентки; масса тела у нее оставалась стабильной.

На очередном визите было зафиксировано дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП до 2,3 ммоль/л, общего ХС до 4,2 ммоль/л, тогда как уровень ХС ЛВП обнаружил тенденцию к росту и составил 1,3 ммоль/л. При этом прослеживалась четкая тенденция к снижению уровня  $HbA_{1c}$ , который составил 5,9%, а также гликемии натощак, уровень которой не превышал 6,0 ммоль/л.

Таким образом, после смены гиполипидемической терапии с розувастатина (10 мг/сут.) на питавастатин (4 мг/сут.) удалось не только достичь эффективного снижения уровня ХС ЛНП, но и скорректировать нарушения концентрации глюкозы плазмы крови. На основании липидограммы пациентке был назначен эзетимиб 10 мг/сут. для дополнительной коррекции уровня ХС ЛНП. В плане — динамическое наблюдение и контроль параметров липидного профиля с целью коррекции проводимой гиполипидемической терапии при необходимости.

## Заключение

Описанный клинический случай акцентирует внимание на возможностях оптимизации терапии статинами, с учетом их гиполипидемических и дополнительных плеiotропных эффектов. Одним из достоинств питавастатина (Ливазо, Recordati Ireland Ltd., Ирландия) наряду с гиполипидемической эффективностью является отсутствие диабетогенного действия, что крайне важно для большого числа больных с МС, имеющих, помимо ДЛП, повышенную склонность к нарушениям метаболизма углеводов.

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

## Литература/References

- Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. Obesity is the basis of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2021;18(2):142-9. (In Russ.) Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):142-9. doi:10.14341/omet12707.
- German CA, Baum SJ, Ferdinand KC, et al. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. Am J Prev Cardiol. 2022;12:100432. doi:10.1016/j.ajpc.2022.100432.
- Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. EPOCH-AH 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia. 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- 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.
- Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Therapeutic Archive. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шеста-

- кова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
7. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):82. doi:10.1186/s12933-022-01524-6.
8. Sadeq A, Elnour AA, Farah HF, et al. A systematic review of randomized clinical trials on the efficacy and safety of pitavastatin. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022. doi:10.2174/2772432817666220531115314.
9. Trias F, Pinto X, Corbella E, et al. Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. *The PRELIPID study*. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(11):531-9. doi:10.1016/j.medcli.2021.06.018.
10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. doi:10.1001/jama.2011.860.
11. Alagona PJr. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid*. 2010;5:91-105. doi:10.2147/CE.S8008.
12. Yokote K, Shimano H, Urashima M, et al. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5):555-62. doi:10.1586/erc.11.47.
13. Yoon D, Sheen SS, Lee S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine*. 2016;95(46):e5429. doi:10.1097/MD.00000000000005429.
14. Na E, Cho S, Kim DJ, et al. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1-11. doi:10.1186/s12933-020-01037-0.
15. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134-40. doi:10.1007/s13340-011-0032-0.
16. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6211-23. doi:10.2147/DDDT.S87979.
17. Chrusciel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis*. 2016;253:194-208. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897.
18. Tanyanskiy DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-11. (In Russ.) Таянский Д. А., Денисенко А. Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):103-11. doi:10.14341/omet12754.
19. Sedykh DY, Khryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Treatment of comorbid patients with dyslipidemia in real clinical practice: the possibilities of pitavastatin. *RMJ. Medical review*. 2021;5(4):218-24. (In Russ.) Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В. и др. Лечение коморбидных пациентов с дислипидемией в реальной клинической практике: возможности питавастатина. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(4):218-24. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-4-218-224.
20. Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER". *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;3(40):5-14. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Алексеева И. А. Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа "ЛИДЕР". *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;3(40):5-14. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001.
21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
22. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorova. — 10th edition (updated). *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1):1-148. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. — 10-й вып. (дополненный). *Сахарный диабет*. 2021;24(S1):1-148. doi:10.14341/DM12802.

## Кардиосаркоидоз: возможна ли ранняя диагностика?

Антипушина Д. Н.<sup>1</sup>, Зайцев А. А.<sup>2</sup>, Шахнович П. Г.<sup>3</sup>, Чернов С. А.<sup>2</sup>, Курбанов С. И.<sup>2</sup>, Казанцев Д. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко" МО РФ. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Поражения сердца при саркоидозе сложны для диагностики вследствие бессимптомного течения в 95% случаев, труднодоступности и малой информативности биопсии сердца, отсутствия патологических нарушений при рутинных методах обследования либо их неспецифичности. Вместе с тем, именно кардиосаркоидоз наряду с поражением нервной системы является основной причиной летальности при саркоидозе. Решающее значение для предупреждения осложнений, связанных с поражением сердца, и выбора верной лечебной тактики имеет ранняя диагностика. Технология сочетания позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) — метод, который может помочь врачу в оценке распространенности саркоидоза и верификации латентных локализаций у больных с морфологически подтвержденным заболеванием. В статье описан клинический пример использования ПЭТ/КТ для диагностики кардиосаркоидоза.

**Ключевые слова:** кардиосаркоидоз, саркоидоз сердца, диагностика, ранняя диагностика, сочетание позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, клинический случай.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 21/10-2022

Рецензия получена 24/10-2022

Принята к публикации 25/10-2022



**Для цитирования:** Антипушина Д. Н., Зайцев А. А., Шахнович П. Г., Чернов С. А., Курбанов С. И., Казанцев Д. Н. Кардиосаркоидоз: возможна ли ранняя диагностика? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3448. doi:10.15829/1728-8800-2022-3448. EDN EBZWMS

### Cardiac sarcoidosis: is early diagnosis possible? Case report

Antipushina D. N.<sup>1</sup>, Zaitsev A. A.<sup>2</sup>, Shakhnovich P. G.<sup>3</sup>, Chernov S. A.<sup>2</sup>, Kurbanov S. I.<sup>2</sup>, Kazantsev D. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital. Moscow;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic. Moscow, Russia

Cardiac involvement in sarcoidosis is difficult to diagnose due to the asymptomatic course in 95% of cases, the inaccessibility and low information content of a heart biopsy, the absence of pathological disorders in routine examination methods or their non-specificity. At the same time, it is cardiac sarcoidosis, along with damage to the nervous system, that is the main cause of mortality in sarcoidosis. Early diagnosis is of decisive importance for preventing complications associated with heart involvement and choosing the right treatment tactics. The positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a method that can help the doctor in assessing the prevalence of sarcoidosis and verifying latent localizations in patients with a morphologically confirmed disease. The article describes a case of the use of PET/CT for the diagnosis of cardiac sarcoidosis.

**Keywords:** cardiac sarcoidosis, heart sarcoidosis, diagnosis, early diagnosis, positron emission tomography — computed tomography, case report.

**Relationships and Activities:** none.

Antipushina D. N.\* ORCID: 0000-0001-9267-4931, Zaitsev A. A. ORCID: 0000-0002-0934-7313, Shakhnovich P. G. ORCID: 0000-0002-6872-5310, Chernov S. A. ORCID: 0000-0001-5686-9053, Kurbanov S. I. ORCID: 0000-0002-7599-1406, Kazantsev D. N. ORCID: 0000-0002-9482-6924.

\*Corresponding author:  
DAntipushina@gnicpm.ru

**Received:** 21/10-2022

**Revision Received:** 24/10-2022

**Accepted:** 25/10-2022

**For citation:** Antipushina D. N., Zaitsev A. A., Shakhnovich P. G., Chernov S. A., Kurbanov S. I., Kazantsev D. N. Cardiac sarcoidosis: is early diagnosis possible? Case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3448. doi:10.15829/1728-8800-2022-3448. EDN EBZWMS

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: DAntipushina@gnicpm.ru

[Антипушина Д. Н.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания, ORCID: 0000-0001-9267-4931, Зайцев А. А. — д.м.н., профессор, полковник медицинской службы, главный пульмонолог, ORCID: 0000-0002-0934-7313, Шахнович П. Г. — д.м.н., начальник центра специализированной медицинской помощи терапевтического профиля, ORCID: 0000-0002-6872-5310, Чернов С. А. — д.м.н., профессор, главный терапевт, ORCID: 0000-0001-5686-9053, Курбанов С. И. — к.м.н., начальник центра позитронно-эмиссионной томографии, ORCID: 0000-0002-7599-1406, Казанцев Д. Н. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9482-6924].

ГКС — глюкокортикостероиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КДР — конечный диастолический размер, КС — кардиосаркоидоз, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МБТ — микобактерии туберкулеза, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОГК — органы грудной клетки, ПЭТ/КТ — сочетание позитронно-эмиссионной томографии и КТ, ХМ ЭКГ — холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Поражение сердца при саркоидозе ассоциируется с высоким риском потенциальной летальности.
- Ранняя диагностика и лечение больных с кардиосаркоидозом имеют решающее значение для улучшения прогноза и качества жизни.
- ПЭТ/КТ — метод, позволяющий визуализировать поражение миокарда при саркоидозе на доклинической стадии.

#### Что добавляют результаты исследования?

- В приведенном клиническом примере подтверждена эффективность и чувствительность сочетания позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии для оценки активности и распространенности процесса. Ранняя диагностика поражения сердца и своевременное начало терапии в данном случае входят в программу профилактики неблагоприятных исходов и улучшают качество жизни больного.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Cardiac involvement in sarcoidosis is associated with a high risk of mortality.
- Early diagnosis and treatment of patients with cardiac sarcoidosis are critical to improve prognosis and quality of life.
- PET/CT is a method that allows visualization of myocardial involvement in sarcoidosis at the preclinical stage.

#### What might this study add?

- In the given case report, the effectiveness and sensitivity of the combination of positron emission tomography and computed tomography for assessing the activity and prevalence of the process are confirmed. Early diagnosis of heart involvement and timely therapy initiation in this case are included in the program for the prevention of adverse outcomes and improve the patient's quality of life.

## Введение

Поражение сердца при саркоидозе считается прогностически крайне неблагоприятным [1-4]. По данным японских специалистов уровень летальности пациентов с поражениями сердца составляет 85% от общего числа умерших с саркоидозом [4-6]. При этом необходимо отметить, что в 95% случаев кардиосаркоидоз (КС) протекает бессимптомно. Выраженные клинические проявления (аритмии, сердечная недостаточность), регистрируемые с помощью стандартных методов обследования, при доказанном системном саркоидозе наблюдаются лишь у 5% пациентов [1, 5-7]. В то же время, результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о более частом поражении сердца — у 25-30% пациентов с саркоидозом [6]. Диагностика КС затруднена в связи с преимущественно латентным течением и неспецифическими проявлениями при проведении рутинных электро(ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), т.к. регистрируемые признаки могут быть обусловлены другими причинами — ишемической болезнью сердца, миокардитическим кардиосклерозом и пр. Опереться на широко известный маркер активности саркоидоза — ангиотензинпревращающий фермент — также не представляется возможным, поскольку

при КС он нечувствителен [5]. Перечисленное выше подтверждает, что диагностика поражений сердца чрезвычайно затруднена. Чаще всего КС определяется при сочетании доказанного саркоидоза органов дыхания либо саркоидоза экстрапульмональных локализаций с поражением сердца [1, 2, 5]. Как правило, врачам приходится полагаться на неинвазивные, атравматичные методы визуализации поскольку биопсия сердца технически сложна и малоинформативна (чувствительность 30%). Это обусловлено трудностью точного забора материала из-за мозаичного, некомпактного расположения гранул и труднодоступностью наиболее частых локализаций поражения (нижняя стенка левого желудочка (ЛЖ)). В целом, эксперты отмечают, что пациентам с подтвержденным биопсией саркоидозом других локализаций (кожи, легких, внутригрудных лимфатических узлов) для установления диагноза "КС" редко требуется проведение эндомиокардиальной биопсии [2, 5, 8].

Несомненно, ранняя диагностика и лечение с учетом высокого уровня потенциальной летальности, связанной с КС, имеют решающее значение, [1, 5, 7-9]. В настоящее время методикой, позволяющей визуализировать поражение миокарда при саркоидозе на доклинической стадии, является

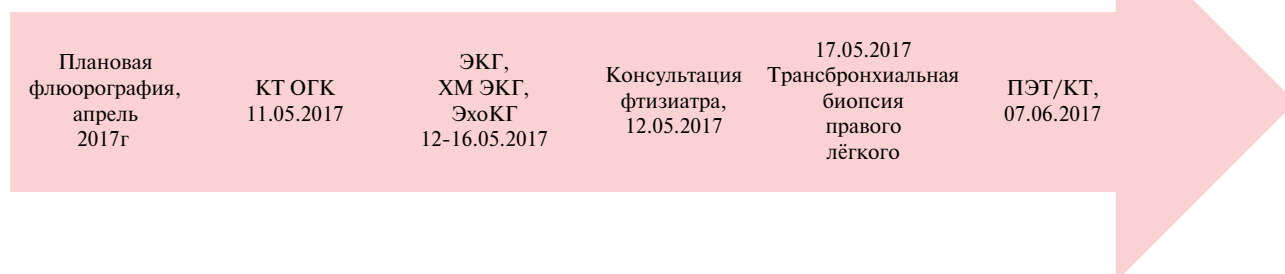


Рис. 1 Хронология диагностических этапов в описанном клиническом случае.



Рис. 2 КТ органов грудной клетки: множественные очаговые тени в обоих легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

сочетание позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) [1-5, 8, 9]. Ряд авторов отмечает высокую эффективность метода для выявления саркоидозного поражения сердца [2, 4, 10, 11], дифференциации активного воспаления от фибротической ткани, дифференциации неопластического процесса, оценки эффективности лечения, а также для выбора оптимального локуса биопсии [2, 4, 9]. Известно, что ПЭТ/КТ является "золотым стандартом" в онкологии. Но, безусловно, возможности метода выходят за рамки онкодиагностики и оказывают существенную помощь клиницистам в оценке распространенности системных гранулематозных процессов, где недостаточное обследование приводит к недооценке тяжести, ухудшению прогноза течения заболевания, снижению качества жизни больного из-за несвоевременно начатой терапии.

Имея в нашей клинике указанный метод диагностики, мы верифицировали бессимптомное поражение сердца у пациента с морфологически доказанным саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов.



Рис. 3 Аксиальные срезы КТ и ПЭТ/КТ: стрелками обозначены увеличенные бронхопульмональные и бифуркационные лимфатические узлы с очагами гиперметаболической активности.

### Клиническое наблюдение

Больной К., 22 лет поступил на обследование в связи с выявленным при плановой флюорографии увеличением внутригрудных лимфатических узлов (рисунок 1). Жалоб при поступлении не предъявлял, считал себя здоровым. Однако при детальном прицельном расспросе все же отмечал повышенную потливость и дискомфорт за грудиной, не связанный с физической нагрузкой, не носящий болевой характер. По результатам КТ органов грудной клетки (ОГК) было выявлено поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов: по всем легочным полям с обеих сторон (более выражено в верхней доле справа) определялись многочисленные перилимфатические очаговые тени до

Таблица 1

## Результаты основных инструментальных и лабораторных исследований

ЭКГ от 12.05.17	Ритм синусовый, ЧСС — 71 уд./мин. Нормальное положение ЭОС (69°). PQ-0,14 с. QRS-0,09 с, QT — 0,34 с. Ритм синусовый. ЭКГ — вариант нормы
ЭхоКГ от 12.05.17	КДР — 5,4 см, КСР — 3,0 см, КДО — 141 мл, КСО — 35 мл, фракция выброса — 75%, толщина МЖП — 0,8 см, толщина задней стенки ЛЖ — 0,9 см, масса миокарда ЛЖ — 167 г, КДР правого желудочка — 3,2 см, размер левого предсердия — 3,4 см, диаметр корня аорты — 2,8 см. Незначительное расширение правого желудочка. Масса миокарда ЛЖ не увеличена. Глобальная сократительная функция ЛЖ сохранена, нарушений локальной сократимости не выявлено. В верхушке обоих желудочков и в МЖП выявлено множество эхоплотных включений. В полости ЛЖ визуализируется несколько ложных хорд. Диаметр восходящей аорты на уровне тубулярной части — 2,7 см, дуги аорты — 2,3 см. Визуализируются три створки аортального клапана, раскрытие их достаточное. Аортальная регургитация не определяется. Митральная регургитация 0-1 ст. Трикуспидальная регургитация 0-1 ст. Незначительное повышение давления в легочной артерии (среднее давление до 26 мм рт.ст.).
ХМ ЭКГ от 15.05.17	Ритм синусовый со склонностью к тахикардии в дневные часы. Его max (153) и min (50) частоты соответствовали уровню физической активности; синусовая аритмия. Нарушений ритма сердца и диагностически значимого смещения сегмента ST не выявлено. Жалоб кардиального характера за время исследования не предъявлял.
Комплексное исследование функции легких (бодиплетизмография, спирография, диффузионная способность легких) 15.05.17	ФЖЕЛ — 5,38 (101,0% к долж.), ОФВ <sub>1</sub> — 101,4% к долж., ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ — 84,5%, ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ (инд. Тиф) — 87,3%, МEF 75 — 67,4%, МEF 50 — 99%, МEF 25 — 93%, МEF 75/25 — 92%. Нарушений вентилиционной функции легких не выявлено. Общая емкость легких, жизненная емкость легких в пределах нормальных значений. Снижение остаточного объема легких (64% долж.). Показатели бронхиального сопротивления в пределах вариантов нормы. Нарушение диффузионной способности легких легкой ст.: снижение DLco корр. до 72% долж. При уровне гемоглобина 164 г/л, снижение альвеолярного объема (VA) (77% долж.), отношение DLco корр./VA в пределах нормальных значений — синдром уменьшения площади диффузионной поверхности.
Общий анализ крови	Лейкоциты — $7,09 \times 10^{12}/л$ , эритроциты — $5,56 \times 10^9/л$ , гемоглобин — 165 г/л, лимфоциты — 25,8%, моноциты — 10,9%, нейтрофилы — 57%, эозинофилы — 3,5%, тромбоциты — $183 \times 10^3/мкл$ , скорость оседания эритроцитов — 7 мм/ч.
Биохимический анализ крови	Глюкоза — 4,1 ммоль/л, АЛТ — 34 ед, АСТ — 17 ед, ЛДГ — 279 МЕ/л, кальций общий — 2,52 ммоль/л (норма 2,15-2,55), креатинин — 92 мкмоль/л, натрий — 141 ммоль/л, калий — 4,14 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,15 ммоль/л (норма 1,15-1,32). NT-proBNP — 44,47 пг/мл (норма 0-125).
Кальций мочи (суточная экскреция)	0,46 г/сут. (норма 0,1-0,3)

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХМ ЭКГ — холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую сек, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (индекс Тиффно) — отношение ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — модификация индекса Тиффно, МEF 25, 50, 75 — максимальная объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 25%, 50% или 75% ФЖЕЛ, DLco корр. — показатель диффузионной способности легких, МEF 75/25 — объемная скорость выдоха на участке от 75 до 25% ФЖЕЛ, долж. — должная величина, т.е. установленная статистически норма показателя для человека данного пола, возраста, роста и этнической принадлежности (спирометрические показатели выражаются в % от долж.), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

5-8 мм, сгруппированные на отдельных участках, имеющие четкие контуры, расположенные по ходу бронхосудистых стволов, субплеврально и по ходу междольковых перегородок; также отмечались участки ограниченного усиления и деформации легочного рисунка; корни легких были структурны, расширены с обеих сторон за счет увеличенных до 12-17-20 мм бронхоплевральных лимфоузлов; внутригрудные лимфатические узлы были увеличены, многочисленны, однородной структуры, без кальцинации и образования конгломератов: паратрахеальные до 9-14 мм, аортоплевральные до 9 и 17 мм, трахеобронхиальные до 14 мм, бифуркационные до 13-20 мм (рисунки 2-5). Лабораторно в дебюте заболевания отмечалось незначительное

увеличение суточной экскреции кальция с мочой — 0,46 г/сут. при норме 0,1-0,3 г/сут., что косвенно свидетельствовало об активности процесса (таблица 1). Других лабораторных отклонений выявлено не было (таблица 1). При объективном осмотре (в т.ч. аускультативная картина легких и сердца) патологических отклонений также не выявлено.

Выполнен ряд исследований для дифференциации с туберкулезом: диаскин-тест — результат отрицательный, исследование промывных вод бронхов на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) микобактерии туберкулеза (МБТ) методом полимеразной цепной реакции — отрицательный. Больной консультирован фтизиатром — "на основании клинико-рентгенологической картины, результа-

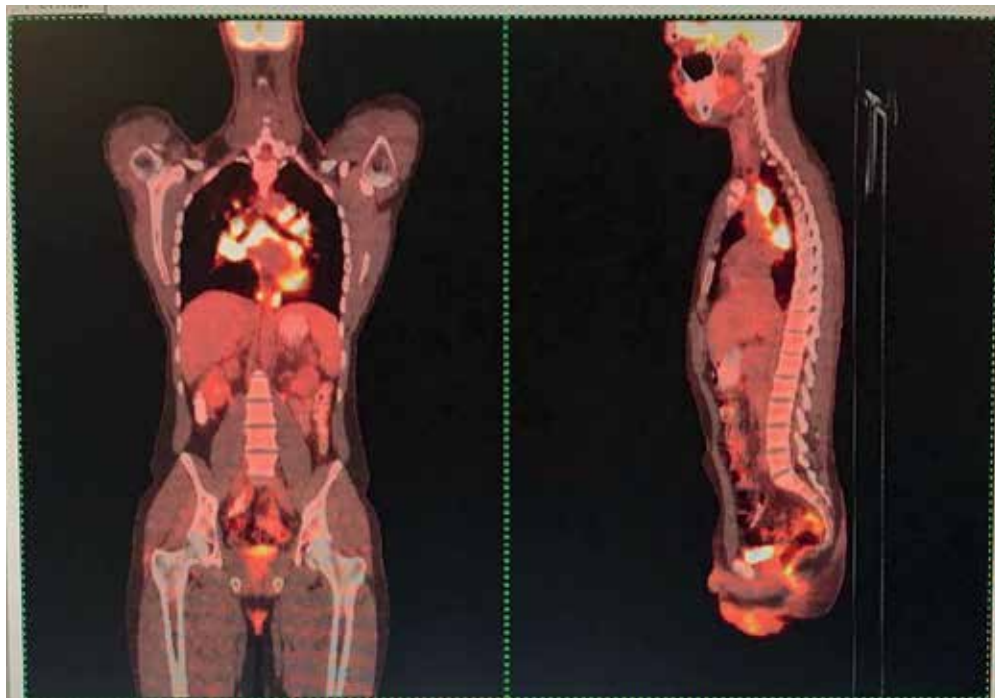


Рис. 4 Коронарное и сагитальное ПЭТ/КТ-изображения. Визуализируется гиперметаболизм  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в гиперплазированных медиастинальных и бронхопульмональных лимфатических узлах.

Примечание:  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — радиофармпрепарат для ПЭТ-диагностики (фтордезоксиглюкоза, меченная радиоактивным изотопом фтор-18).



Рис. 5 Аксиальные срезы КТ и ПЭТ/КТ: очаги гиперметаболического накопления в увеличенных бронхопульмональных лимфатических узлах и в паренхиме нижних долей легких.



Рис. 6 ЭхоКГ пациента: в верхушке обоих желудочков и в МЖП визуализируются эхоплотные включения.

тов диаскин-теста и исследования промывных вод бронхов на ДНК МБТ, наиболее вероятным представляется течение саркоидоза" (рисунок 1).

С целью морфологической верификации диагноза и исключения онкопатологии была выполнена трансбронхиальная биопсия правого легкого. При гистологическом исследовании биопсийного материала морфологически верифицирован "саркоидоз": "в материале определяются два гранулемоподобных образования из лимфоцитов и гистиоцитов с единичными клетками Пирогова-Ланханса,

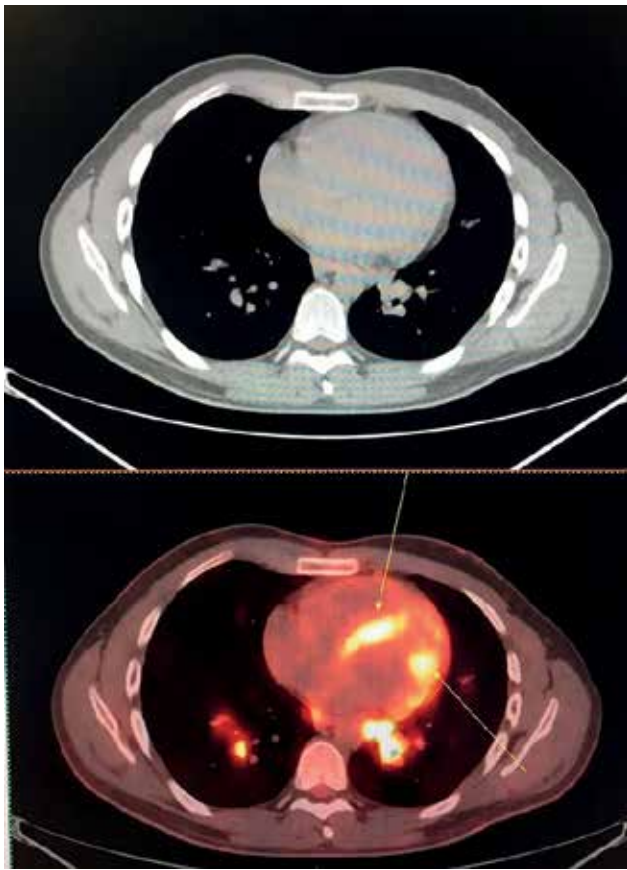


Рис. 7 Аксиальные срезы КТ и ПЭТ/КТ: выявлены очаги гиперметаболической активности в МЖП и нижней стенке ЛЖ.

некротических изменений не выявлено. Заключение: формирующееся гранулематозное воспаление легкого в активной фазе".

В описываемом клиническом случае биопсия была выполнена малотравматичным и малоинвазивным способом (трансбронхиальная биопсия легкого), который, в сравнении с другими методиками максимально комфортен для пациента, а также характеризуется отсутствием постманипуляционного реабилитационного периода. Подобный выбор метода биопсии соответствует международным и федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных с саркоидозом<sup>1</sup> [9]. Следует отметить, что трансбронхиальная биопсия наряду с диагностическим бронхоальвеолярным лаважом является стандартом диагностики саркоидоза и характеризуется высокой эффективностью (>70%).

Анализ ЭКГ-данных при поступлении и в динамике отклонений от нормы не выявил: ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 71 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца (69°), PQ-0,14 с, QRS-0,09 с, QT —

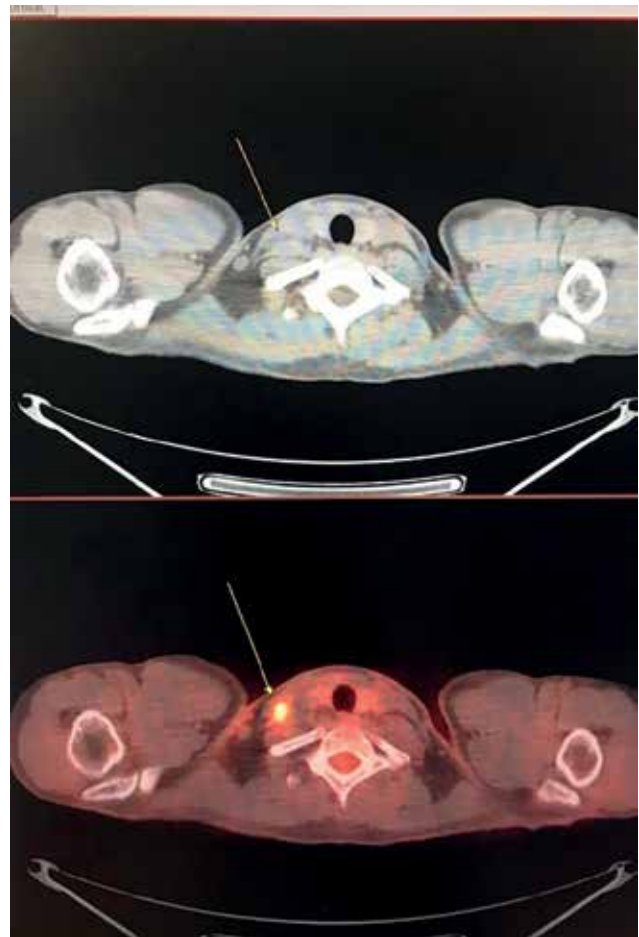


Рис. 8 Единичный гиперплазированный правый надключичный лимфоузел с патологическим гиперметаболизмом.

0,34 с. Заключение: ЭКГ-вариант нормы (таблица 1). Однако по результатам ЭхоКГ в верхушке обоих желудочков и в межжелудочковой перегородке выявлено множество эхоплотных включений, фракция выброса — 61–63%, незначительное расширение правого желудочка (конечный диастолический размер (КДР) правого желудочка — 3,2 см), а также незначительное повышение среднего давления в легочной артерии до 26 мм рт.ст. (рисунок 6, таблица 1).

При проведении холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, как и при рутинной ЭКГ, никаких признаков поражения сердца не зафиксировано: нарушений ритма сердца и диагностически значимого смещения сегмента ST не выявлено, зарегистрированы одиночная желудочковая и одиночная предсердная экстрасистолы (таблица 1). Тем не менее, необходимо отметить, что нормальная ЭКГ-картина и отсутствие патологии при ХМ ЭКГ не исключают наличия поражения сердца у пациентов с морфологически верифицированным саркоидозом. Указанные изменения эхограммы у молодого пациента в совокупности с данными биопсии легких настораживали относительно поражения

<sup>1</sup> Клинические рекомендации "Саркоидоз", 2022, [https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz\\_2022.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf).

сердца в рамках саркоидоза. Для подтверждения наличия КС и уточнения распространенности процесса пациенту с морфологически доказанным саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов выполнена ПЭТ/КТ. Метод ПЭТ/КТ был выбран в связи с малоинвазивностью и высокой чувствительностью. В результате исследования дополнительно к данным, полученным при КТ ОГК, выявлены очаги гиперметаболической активности в миокарде и шейных лимфатических узлах: "мелкие очаги активности 7-8 мм в диаметре преимущественно в области нижней стенки ЛЖ и в межжелудочковой перегородке (МЖП), гиперплазия надключичных лимфоузлов справа с патологическим гиперметаболизмом" (рисунки 7, 8).

Таким образом, на основании характерной клинко-рентгенологической картины, результатов биопсии легкого, результатов лабораторных, инструментальных и рентгенологических методов обследования у пациента диагностирован "Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов (II рентгенологическая стадия), комбинированный с поражением сердца, шейно-надключичных лимфатических узлов справа, активная фаза без дыхательной и сердечной недостаточности".

Распространенность процесса, поражение сердца, отсутствие нарушений функции дыхания, а также нарушений ритма и проводимости обусловили назначение преднизолона в стартовой дозе 30 мг/сут. Через 1 мес. от начала терапии было проведено контрольное обследование (КТ ОГК, ЭхоКГ, ЭКГ, спирометрия). Отмечена положительная динамика за счет существенного уменьшения количества очаговых изменений в легких, уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов, нормализации размера правого желудочка и давления в легочной артерии. С учетом полученной положительной динамики начато медленное ступенчатое снижение дозы преднизолона — выданы рекомендации снижения дозы по 5 мг/мес. под наблюдением врача поликлиники до минимальной поддерживающей (10 мг/сут.), которую рекомендовано принимать в течение 24 мес. с целью поддержания контроля симптомов и препятствия прогрессированию болезни.

## Обсуждение

В представленном клиническом случае описан вариант бессимптомного поражения сердца у молодого пациента с морфологически верифицированным саркоидозом органов дыхания. Течение саркоидоза в данном случае характеризуется отсутствием лабораторных нарушений, нормальными результатами ЭКГ и ХМ ЭКГ, отсутствием нарушений функции пораженных органов. Подобная клиническая и инструментально-лабораторная картина зачастую затрудняет своевременную диагностику

КС. Вместе с тем, именно пациенты с поражением сердца требуют наиболее пристального внимания и неотложного начала терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС), поскольку вовлеченность в процесс миокарда резко ухудшает прогноз и обуславливает летальность при саркоидозе [1, 2, 5, 11]. Внезапная сердечная смерть — один из наиболее частых дебютов течения КС (25-65% из числа летальных исходов при КС) [1]. В связи с этим ранняя диагностика и лечение КС являются приоритетными для профилактики неблагоприятных исходов и минимизации фатальных осложнений, связанных с поражением сердца (внезапная сердечная смерть, кардиогенный шок, желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады, сердечная недостаточность, аневризма ЛЖ и т.д.). В нашем примере важность сохранения благоприятного прогноза течения заболевания подчеркнута молодым возрастом пациента (22 года).

Методов, позволяющих малоинвазивно и максимально комфортно для пациента диагностировать поражение сердца в рамках саркоидоза, а также подтвердить активность воспаления, крайне мало. Преимуществом ПЭТ/КТ является возможность визуализировать во время одного исследования все системы организма, что актуально при распространенном мультисистемном процессе, таком как саркоидоз (рисунок 4, 5-7). Эффективность и чувствительность ПЭТ/КТ для оценки активности и распространенности саркоидоза подтверждена в ряде исследований. Появляется все больше доказательств ценности данного метода для постановки диагноза и контроля эффективности терапии у больных с саркоидозом [1, 7, 9-12]. Последний тезис подтверждается и нашим клиническим примером — по результатам ПЭТ/КТ дополнительно было диагностировано поражение сердца и шейно-надключичных лимфатических узлов справа, подтверждена активность процесса. Выявленный на доклинической стадии КС изменил дальнейшую лечебную тактику: данные ПЭТ/КТ обосновали абсолютные показания к назначению системных ГКС, коренным образом изменив терапевтические рекомендации. До результатов ПЭТ/КТ у пациента с бессимптомным течением саркоидоза органов дыхания без нарушения функции в соответствии с клиническими рекомендациями<sup>1</sup> планировалась терапия  $\alpha$ -токоферола ацетатом или пентоксифиллином и контрольное обследование через 3 мес. Своевременное начало терапии ГКС в данном случае является профилактикой фатальных осложнений, связанных с КС.

## Заключение

Приведенный клинический пример иллюстрирует возможность ранней диагностики бессимптомного КС методом ПЭТ/КТ, являющейся важ-

# КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ<sup>1</sup>

ТЕПЕРЬ  
В НОВОЙ  
УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений<sup>2</sup>

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты<sup>3</sup>

Защита желудка благодаря антациду в составе<sup>1</sup>

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ П № 013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по анти тромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и другим НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029. Дата выпуска: декабрь 2022

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел.: +7 831 278 80 88, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA

ным фактором обеспечения благоприятного прогноза заболевания и сохранения высокого уровня качества жизни у молодого пациента. Результаты ПЭТ/КТ позволили своевременно определиться с правильной лечебной тактикой и начать терапию ГКС. Следует отметить, что мультисистемный характер поражения при саркоидозе требует обязательной оценки степени вовлечения экстрапульмональных органов-мишеней. Учитывая латентность течения КС, целесообразно включать в алгоритм обследования пациентов с саркоидозом ПЭТ/КТ, позволяющую получить достоверную информацию об активности и распространенности процесса, своевременно выбрать правильную тактику лечения и проводить контроль эффективности терапии.

### Прогноз для пациента

В большинстве случаев прогноз при КС считается неопределенным вследствие возможности спонтанного развития неблагоприятных исходов. Японскими исследователями были установлены предикторы смерти у пациентов с КС: тяжесть сер-

дечной недостаточности (оценивается по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA), увеличение КДР ЛЖ, устойчивая желудочковая тахикардия [6]. Отмечается, что раннее начало терапии ГКС (до возникновения систолической дисфункции) определяет благоприятный клинический исход [6].

У описанного пациента на момент выявления КС не было зарегистрировано названных выше независимых предикторов смерти, а благодаря ранней диагностике терапия системными стероидами была начата вовремя. С учетом этого возможен благоприятный прогноз при условии достижения устойчивой ремиссии саркоидоза.

**Информированное согласие:** от пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование медицинских данных в научных целях.

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

### Литература/References

- Shabalin VV, Grinshteyn Yul. Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4052. (In Russ.) Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И. Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4052. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4052.
- Houston BA, Mukherjee M. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, imaging characteristics, and therapeutic approach. Clin Med Insights Cardiol. 2014;8 (Suppl 1):31-7. doi:10.4137/CMC.S15713.
- Serova MV, Poltavskaya MG, Garmash YuYu, et al. Complete atrioventricular block as a clinical manifestation of cardiac sarcoidosis. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):63-8. (In Russ.) Серова М.В., Полтавская М.Г., Гармаш Ю.Ю. и др. Полная атриовентрикулярная блокада как клиническая манифестация саркоидоза сердца: разбор клинического случая. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):63-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-63-68.
- Saric P, Young KA, Rodriguez-Porcel M, et al. PET Imaging in Cardiac Sarcoidosis: A Narrative Review with Focus on Novel PET Tracers. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(12):1286. doi:10.3390/ph14121286.
- Antipushina DN, Kryukov EV, Shakhnovich PG, et al. Cardiac sarcoidosis: clinical manifestations, modern diagnostics, and treatment. Voenno-meditsinskij zhurnal. 2019;340(8):24-9. (In Russ.) Антипушина Д.Н., Крюков Е.В., Шахнович П.Г. и др. Саркоидоз сердца: клинические проявления, современная диагностика, лечение. Военно-медицинский журнал. 2019;340(8):24-9. doi:10.17816/RMMJ81924.
- Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. Am J Cardiol. 2001;88(9):1006-10. doi:10.1016/s0002-9149(01)01978-6.
- Lagana SM, Parwani AV, Nichols LC. Cardiac sarcoidosis: a pathology-focused review. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(7):1039-46. doi:10.5858/2009-0274-RA.1.
- Chapelon-Abrieu C. Cardiac sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(5):493-502. doi:10.1097/MCP.0b013e32836436da.
- Zaitsev AA, Antipushina DN, Sivokozov IV. Practical possibilities of PET/CT in assessing the activity and prevalence of sarcoidosis. Pulmonology. 2013;6:119-22. (In Russ.) Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокозов И.В. Практические возможности ПЭТ/КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза. Пульмонология. 2013;6:119-22. doi:10.18093/0869-0189-2013-0-6-119-122.
- Skali H, Schulman A, Dorbala S. 18F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. Curr Cardiol Rep. 2013;15(4):352.
- Soussan M, Augier A, Brillet PY, et al. Functional imaging in extrapulmonary sarcoidosis: FDG-PET/CT and MR features. Clin Nucl Med. 2014;39(2):e146-59. doi:10.1097/RLU.0b013e318279f264.
- Akaike G, Itani M, Shah H, et al. PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations. Radiographics. 2018;38(5):1536-49. doi:10.1148/rg.2018180053.

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 (ядро),  
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

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

Информация о подписке:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Ответственный переводчик  
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка  
Звёздкина В. Ю.  
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6  
[www.onebook.ru](http://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 12'2022 Часть 2

## 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)  
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)  
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)  
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)  
Бойцов С. А. (Москва, Россия)  
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)  
Бузиашвили Ю. И. (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)  
Джисоева О. Н. (Москва, Россия)  
Калинина А. М. (Москва, Россия)  
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)  
Концевая А. В. (Москва, Россия)  
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)  
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)  
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)  
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)  
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)  
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)  
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)  
Подзолков В. И. (Москва, Россия)  
Редько М. В. (Краснодар)  
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)  
Толпыгина С. Н. (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)  
Плутина 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](mailto:cardiovasc.journal@yandex.ru), Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18, [www.roscardio.ru](http://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)

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

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

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

Subscription:  
[www.roscardio.ru/ru/subscription](http://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](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Translator  
Kleschenegov A. S.

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

# CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.21 12'2022 Part 2

#### 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)

Maria V. Avksentieva (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. Oynotkina (Moscow, Russia)  
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)  
Pekka Puska (Helsinki, Finland)  
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)  
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)  
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)  
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

#### Professional education

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

#### Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

#### Editorial office

##### Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

##### Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

##### Managing editors

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

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

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

## Содержание

### Хроническая сердечная недостаточность

Мареев Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Маковева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Кудрявцева М. М., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.

Частота выявления и характеристика хронической сердечной недостаточности в зависимости от используемых диагностических критериев у перенесших COVID-19 через год после госпитального лечения

### Эндоваскулярные вмешательства

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.

Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.

Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий

Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Талиуридзе М. Т.

Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий

### Кардиомиопатии

Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Ангарский Р. К., Сотникова Е. А., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Синицын В. Е., Сдвигова Н. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Драпкина О. М.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *TPM1* в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка

Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Кудрявцева М. М., Харлап М. С., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Ангарский Р. К., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка

### Исследования и регистры

Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А., Базаева Е. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М.

Применение программы интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам в клинической практике

## Contents

### Chronic heart failure

129 Mareev Yu. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Makoveeva A. N., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Kudryavtseva M. M., Belova E. N., Klyashstorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M.

Detection rate and characteristics of heart failure, depending on the diagnostic criteria in COVID-19 survivors one year after hospitalization

### Endovascular interventions

138 Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Mamedov M. N., Drapkina O. M.

Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension

149 Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V.

Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter

158 Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Taliuridze M. T.

Strategy for endovascular treatment of a patient with combined coronary and carotid artery atherosclerosis: a case report

### Cardiomyopathy

166 Kudryavtseva M. M., Kiseleva A. V., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Mershin E. A., Angarsky R. K., Sotnikova E. A., Divashuk M. G., Zharikova A. A., Koretsky S. N., Filatova D. A., Sinitsyn V. E., Sdvigova N. A., Barsky V. I., Basargina E. N., Drapkina O. M.

Nucleotide sequence variant of the *TPM1* gene in a family with different phenotypes of left ventricular non-compaction

175 Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Mershin E. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kudryavtseva M. M., Kharlap M. S., Divashuk M. G., Zharikova A. A., Angarsky R. K., Koretsky S. N., Filatova D. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M.

*RBM20* nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction

### Studies and registers

183 Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Kobak A. A., Bazaeva E. V., Samochatov D. N., Koshkina E. V., Bushueva E. V., Drapkina O. M.

Application of the program for artificial intelligence analytics of paper text and segmentation by specified parameters in clinical practice

Николаев Н. А., Драпкина О. М., Ливзан М. А., Скирденко Ю. П., Горшков А. Ю., Горбенко А. В., Дроздова Л. Ю., Андреев К. А., Блох А. И., Гаус О. В., Захарова Т. Д., Плотникова О. В., Федорин М. М. Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Часчин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С. Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М

## Обзоры литературы

Копылова О. В., Ершова А. И., Ялтонский В. М., Сирота Н. А., Драпкина О. М. Мотивационное консультирование в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В., Раменский В. Е., Вяткин Ю. В., Куценко В. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии

Горбунов В. М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике

## Информация

Перечень материалов, опубликованных в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика в 2022 году

190 Nikolaev N. A., Drapkina O. M., Livzan M. A., Skirdenko Yu. P., Gorshkov A. Yu., Gorbenko A. V., Drozdova L. Yu., Andreev K. A., Blokh A. I., Gaus O. V., Zakharova T. D., Plotnikova O. V., Fedorin M. M. MARKIZ study: screening for post-COVID-19 syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for noncommunicable diseases

201 Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A., Savicheva A. A., Pokrovskaya M. S. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2

209 Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Long-term survival of patients with various types of cerebrovascular accident: data from the outpatient part of the REGION-M registry

## Literature reviews

216 Kopylova O. V., Ershova A. I., Yaltonsky V. M., Sirota N. A., Drapkina O. M. Motivational counseling in the prevention of the development and progression of cardiovascular diseases

226 Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yarialieva E. K., Myasnikov R. P. Body composition in patients with heart failure

234 Limonova A. S., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Ramensky V. E., Vyatkin Yu. V., Kutsenko V. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Assessment of polygenic risk of hypertension

241 Gorbunov V. M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice

## Information

251 Articles published in Cardiovascular Therapy and Prevention 2022



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

## Частота выявления и характеристика хронической сердечной недостаточности в зависимости от используемых диагностических критериев у перенесших COVID-19 через год после госпитального лечения

Мареев Ю. В.<sup>1</sup>, Лукьянов М. М.<sup>1</sup>, Марцевич С. Ю.<sup>1</sup>, Пулин А. А.<sup>2</sup>, Кутишенко Н. П.<sup>1</sup>, Андреев Е. Ю.<sup>1</sup>, Воронина В. П.<sup>1</sup>, Диндикова В. А.<sup>1</sup>, Дмитриева Н. А.<sup>1</sup>, Макоевеева А. Н.<sup>1</sup>, Лерман О. В.<sup>1</sup>, Окшина Е. Ю.<sup>1</sup>, Смирнов А. А.<sup>1</sup>, Кудрявцева М. М.<sup>1</sup>, Белова Е. Н.<sup>1</sup>, Кляшторный В. Г.<sup>1</sup>, Кудряшов Е. В.<sup>1</sup>, Карпов О. Э.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова". Москва, Россия

**Цель.** Оценить долю случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), используя различные критерии ее диагностики, среди пациентов через 12 мес. после госпитального лечения по поводу COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019).

**Материал и методы.** В исследование включено 185 пациентов из регистра ТАРГЕТ-ВИП (Перспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронар-ВИрусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией), пришедших на визит через 12 мес. после госпитализации по поводу COVID-19. Для выявления ХСН со сниженной (СНнФВ) и промежуточной (СНпФВ) фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) использовали критерии рекомендации ESC (European Society of Cardiology) 2016 и 2021гг. Для выявления ХСН с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ) использовали критерии из рекомендаций ESC 2016г и 2021гг, а также рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ (Общество специалистов по сердечной недостаточности — Российское кардиологическое общество — Российское научное медицинское общество терапевтов) 2018г и показатели шкалы H2FPEF (шкала по оценке наличия СНсФВ).

**Результаты.** В анализируемой группе пациентов с ФВ ЛЖ <40% не было, один пациент имел ФВ ЛЖ 48% и 184 пациента — ≥50%. Пациенту с ФВ ЛЖ 48% диагноз ХСН не был выставлен в связи с отсутствием ее признаков и симптомов. Наличие СНсФВ было подтверждено у 31,4% пациентов по критериям ОССН-РКО-РНМОТ и первой версии постановки диагноза по критериям ESC 2021г, у 12,5% по критериям ESC 2016г, 11% по второй версии критериев ESC 2021г и у 2,2% по шкале H2FPEF. Доля впервые установленного диагноза ХСН по критериям ESC 2016г (они же критерии РКО, одобренные Минздравом РФ 2020г) составила 78% от общего числа случаев ХСН.

**Заключение.** Среди обследованных пациентов через 12 мес. после госпитального лечения COVID-19 не было случаев СНнФВ

и СНпФВ. Доля случаев СНсФВ в зависимости от используемых диагностических критериев существенно варьировала — от 2,2 до 31,4%. Ранее установленный диагноз ХСН был подтвержден в 83% случаев по данным обследования на визите через 12 мес. после выписки из стационара. При использовании критериев ESC 2016г и соответствующих им рекомендаций РКО 2020г, доля впервые установленного диагноза ХСН составила 78% от всех пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, COVID-19, шкала H2FPEF, мозговой натрийуретический пропептид.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 28/09-2022

Рецензия получена 30/10-2022

Принята к публикации 20/11-2022



**Для цитирования:** Мареев Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Макоевеева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Кудрявцева М. М., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М. Частота выявления и характеристика хронической сердечной недостаточности в зависимости от используемых диагностических критериев у перенесших COVID-19 через год после госпитального лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3437. doi:10.15829/1728-8800-2022-3437. EDN PNSXQD

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mareev84@gmail.com

[Мареев Ю. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1939-7189, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Пулин А. А. — к.м.н., зам. генерального директора по научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0002-9499-4979, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Андреев Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Диндикова В. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6826-860X, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Макоевеева А. Н. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9111-8738, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Смирнов А. А. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6061-2565, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Белова Е. Н. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Кляшторный В. Г. — к.б.н., н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-5501-5731, Кудряшов Е. В. — программист лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0002-2361-7172, Карпов О. Э. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5227-0657, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Detection rate and characteristics of heart failure, depending on the diagnostic criteria in COVID-19 survivors one year after hospitalization

Mareev Yu. V.<sup>1</sup>, Lukyanov M. M.<sup>1</sup>, Martsevich S. Yu.<sup>1</sup>, Pulin A. A.<sup>2</sup>, Kutishenko N. P.<sup>1</sup>, Andreenko E. Yu.<sup>1</sup>, Voronina V. P.<sup>1</sup>, Dindikova V. A.<sup>1</sup>, Dmitrieva N. A.<sup>1</sup>, Makoveeva A. N.<sup>1</sup>, Lerman O. V.<sup>1</sup>, Okshina E. Yu.<sup>1</sup>, Smirnov A. A.<sup>1</sup>, Kudryavtseva M. M.<sup>1</sup>, Belova E. N.<sup>1</sup>, Klyashtorny V. G.<sup>1</sup>, Kudryashov E. V.<sup>1</sup>, Karpov O. E.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center. Moscow, Russia

**Aim.** To estimate the detection rate of heart failure (HF), using various diagnosis criteria, among patients after 12 months after hospital treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

**Material and methods.** The study included 185 patients from the TARGET-VIP registry who came for a visit 12 months after hospitalization for COVID-19. To identify HF with reduced (HFrEF) and mildly reduced (HFmrEF) ejection fraction (EF), the European Society of Cardiology (ESC) criteria (2016 and 2021) were used. To identify HF with preserved EF (HFpEF), we used the ESC criteria (2016 and 2021), as well as the 2018 Russian guidelines and H2FPEF score.

**Results.** In the analyzed group, there were no patients with EF <40%, while one patient had EF of 48% and 184 patients — ≥50%. The patient with EF of 48% was not diagnosed with HF due to the absence of HF signs and symptoms. The presence of HFpEF was confirmed in 31,4% of patients according to 2018 Russian criteria and 2021 ESC criteria (first version of the diagnosis), in 12,5% according to the 2016 ESC criteria, 11% according to ESC 2021 criteria (second version of the diagnosis) and in 2,2% on the H2FPEF score. The proportion of HF diagnosed for the first time according to the 2016 ESC criteria was 78% of the total number of HF cases.

**Conclusion.** Among the examined patients 12 months after hospital treatment for COVID-19, there were no cases of HFrEF and HFmrEF. The proportion of HFpEF cases, depending on the diagnostic criteria used, varied significantly from 2,2 to 31,4%. The previously established diagnosis of HF was confirmed in 83% of cases at a visit 12 months after discharge from the hospital. Using the 2016 ESC criteria and the corresponding 2020 Russian Society of Cardiology guidelines, the proportion of newly diagnosed HF was 78% of all patients.

**Keywords:** heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, COVID-19, H2FPEF score, brain natriuretic propeptide.

Mareev Yu. V.\* ORCID: 0000-0002-1939-7189, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Pulin A. A. ORCID: 0000-0002-9499-4979, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Dindikova V. A. ORCID: 0000-0001-6826-860X, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Makoveeva A. N. ORCID: 0000-0002-9111-8738, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Smirnov A. A. ORCID: 0000-0002-6061-2565, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Belova E. N. ORCID: 0000-0002-8169-8919, Klyashtorny V. G. ORCID: 0000-0002-5501-5731, Kudryashov E. V. ORCID: 0000-0002-2361-7172, Karpov O. E. ORCID: 0000-0002-5227-0657, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
mareev84@gmail.com

**Received:** 28/09-2022

**Revision Received:** 30/10-2022

**Accepted:** 20/11-2022

**For citation:** Mareev Yu. V., Lukyanov M. M., Martsevich S. Yu., Pulin A. A., Kutishenko N. P., Andreenko E. Yu., Voronina V. P., Dindikova V. A., Dmitrieva N. A., Makoveeva A. N., Lerman O. V., Okshina E. Yu., Smirnov A. A., Kudryavtseva M. M., Belova E. N., Klyashtorny V. G., Kudryashov E. V., Karpov O. E., Drapkina O. M. Detection rate and characteristics of heart failure, depending on the diagnostic criteria in COVID-19 survivors one year after hospitalization. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3437. doi:10.15829/1728-8800-2022-3437. EDN PNSXQD

**Relationships and Activities:** none.

ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКО — Российское кардиологическое общество, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, TARGET-VIP — Проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), H2FPEF — H — Heavy (индекс массы тела), F — Fibrillation (наличие ФП), P — Pulmonary (СДЛА), E — Elder (возраст), F — Filling pressure (давление наполнения ЛЖ) (шкала по оценке наличия СНсФВ), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, E/e' — отношение раннего диастолического трансмитрального потока (E) к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (e').

## Введение

Представляется актуальным изучение вопроса, как часто пациентам после новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) выставляется диагноз хроническая сердечная недостаточность (ХСН). С одной стороны, важно определить, насколько часто у пациентов после COVID-19 выявляется систолическая дисфункция, возникшая после COVID-19 [1] и имевшаяся до COVID-19. С другой стороны, в силу того, что у пациентов после COVID-19 нередко возникает одышка [2], зачастую не связанная с ХСН или пораже-

нием легких [3], эти пациенты могут подлежать скринингу на предмет наличия ХСН. При этом у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (СНсФВ) важен анализ результатов применения различных диагностических критериев, поскольку число случаев установления данного диагноза зависит от используемых критериев [4].

Цель — оценить долю случаев ХСН, используя различные критерии ее диагностики, среди пациентов через 12 мес. после госпитального лечения по поводу COVID-19.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- В начале пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) появился ряд опасений, что у пациентов после перенесенного COVID-19 может развиваться хроническая сердечная недостаточность. Существуют данные, показывающие, что доля установленных диагнозов сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) существенно зависит от используемых критериев ее выявления.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала малую частоту случаев снижения фракции выброса левого желудочка после COVID-19, при этом доля пациентов с СНсФВ в значительной степени зависела от используемых критериев ее диагностики: от 31,4% при использовании критериев ОССН-РКО-РНМОТ 2018г до 2,2% при использовании шкалы H2FPEF.
- Доля случаев СНсФВ была меньше при использовании критериев, основанных на комплексной оценке повышения уровня мозгового натрийуретического пептида, структурных и функциональных изменений в сердце и наличии фибрилляции предсердий.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- At the start of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, there were a number of concerns that patients with COVID-19 could develop heart failure. There are data showing that the proportion of established heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) significantly depends on the criteria used for its detection.

#### What might this study add?

- The work showed a low incidence of a decrease in left ventricular ejection fraction after COVID-19, while the proportion of patients with HFpEF largely depended on the criteria used for its diagnosis as follows: from 31,4% using the 2018 Russian criteria to 2,2% when using the H2FPEF score.
- The proportion of HFpEF cases was lower when using criteria based on a comprehensive assessment of elevated brain natriuretic peptide levels, structural and functional cardiac changes, and the presence of atrial fibrillation.

## Материал и методы

Для анализа наличия ХСН у пациентов после COVID-19 была сформирована выборка пациентов из регистра ТАРГЕТ-ВИП (Перспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией) (n=1130) [5]. В регистр ТАРГЕТ-ВИП были последовательно включены пациенты, поступившие в НМХЦ им. Н. И. Пирогова с подозрением на COVID-19 в период с 06.04.2020г по 02.07.2020г. Подробно дизайн исследования ТАРГЕТ-ВИП был описан ранее [5, 6]. Из них были отобраны 792 пациента, выписанных из стационара и проживавших в Москве или Московской области, с которыми удалось связаться через 12 мес. после выписки из стационара [7]. Из 792 пациентов случайным образом было отобрано и вызвано на визит 300 пациентов, из которых у 279 человек диагноз COVID-19 был подтвержден в стационаре и у 21 — не подтвержден. Из 279 пациентов пришли на визит 224 (отклик 80,3%), а 55 (19,7%) от посещения клиники отказались (рисунок 1).

Из 224 пациентов 30 отказались от проведения эхокардиографии (ЭхоКГ), у 8 по техническим причинам не было проведено исследование уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови и у одного не было данных о симптомах. Таким образом, имелись необходимые

данные для решения вопроса о наличии/отсутствии ХСН у 185 человек, причем у шести из них годом ранее в истории болезни было зарегистрировано наличие ХСН. Наличие жалоб или клинических признаков ХСН считали регистрацией, как минимум, одного из следующих симптомов: отеки или пастозность голеней, одышка, влажные хрипы в легких или увеличение печени.

Для выявления СНсФВ использовали несколько способов: 1) Критерии рекомендаций Европейского общества кардиологов ESC (European Society of Cardiology) 2016г (они же критерии рекомендаций Минздрава РФ 2020г) [8]; 2) Два варианта постановки диагноза СНсФВ по критериям ESC 2021г [9]; 3) Шкалу по оценке наличия СНсФВ — H2FPEF (H — Heavy (индекс массы тела), F — Fibrillation (наличие ФП), P — Pulmonary (СДЛА), E — Elder (возраст), F — Filling pressure (давление наполнения ЛЖ)) [10]; 4) Критерии ОССН-РКО-РНМОТ (Общество специалистов по сердечной недостаточности — Российское кардиологическое общество — Российское научное медицинское общество терапевтов) 2018г, отличающиеся от критериев ESC 2016г тем, что для постановки диагноза определение уровня NT-proBNP было не обязательным.

Подробное сравнение критериев приведено в таблице 1.

Стоит отметить, что для выявления СНсФВ по критериям ESC 2021г использовались два варианта. Первый вариант — наличие симптомов или признаков ХСН и лю-

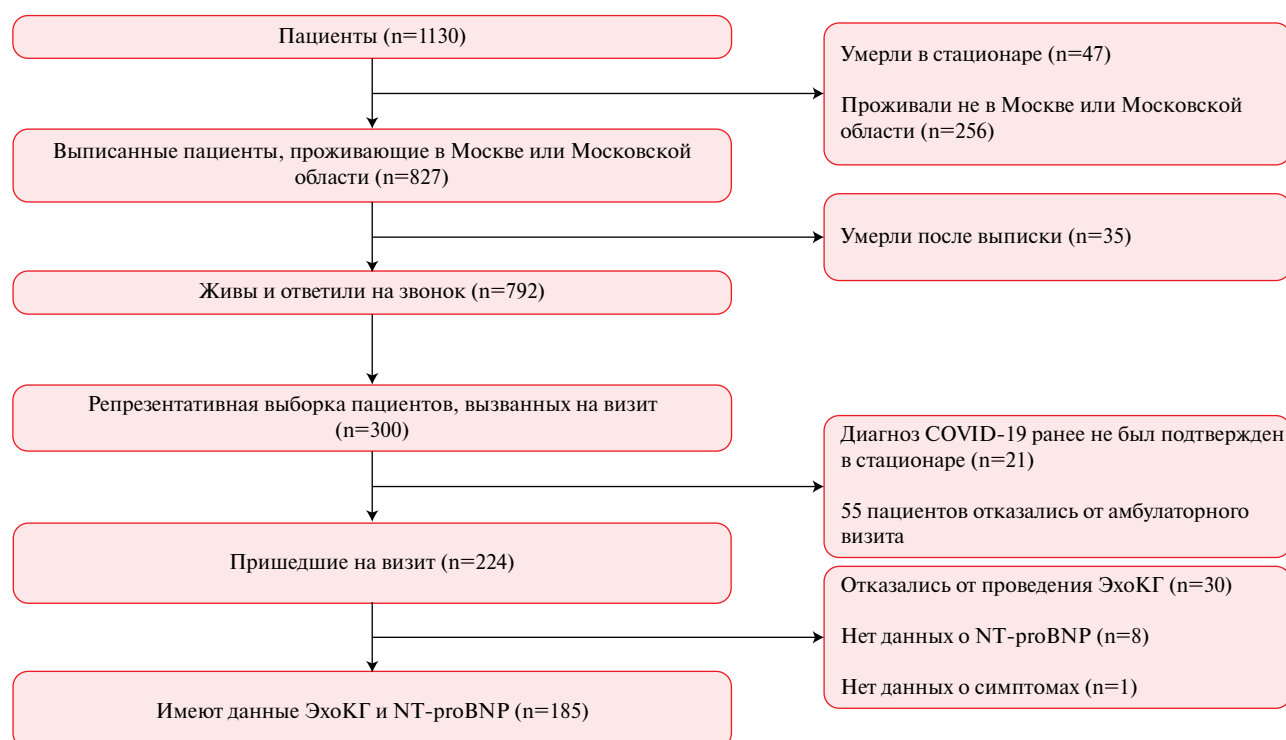


Рис. 1 Дизайн включения пациентов в исследование.

Таблица 1

Критерии ESC 2016г и 2021г, ОССН-РКО-РНМОТ 2018г

Параметр	Рекомендации ESC 2016г	Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ 2018г	Рекомендации ESC 2021г
Симптомы и/или признаки ХСН	да	да	да
ФВ ЛЖ	$\geq 50$	$\geq 50$	$\geq 50$
Повышение уровня NT-proBNP	да	нет	1) NT-proBNP $> 125$ пг/мл у пациентов без ФП и $> 365$ пг/мл у пациентов с ФП; 2) ИОЛП $> 34$ мл/м <sup>2</sup> у пациентов без ФП или $> 40$ мл/м <sup>2</sup> у пациентов с ФП; 3) E/e' $> 9$ ; 4) СДЛА $> 35$ мм рт.ст.; 5) иММЛЖ $\geq 115$ г/м <sup>2</sup> у мужчин или $\geq 95$ г/м <sup>2</sup> у женщин
Структурные и функциональные изменения	Наличие как минимум одного из следующего: 1) ИОЛП $> 34$ мл/м <sup>2</sup> ; 2) иММЛЖ $\geq 15$ г/м <sup>2</sup> у мужчин или $\geq 95$ г/м <sup>2</sup> у женщин; 3) E/e' $\geq 13$ ; 4) e' $< 9$ см/с		

Примечание: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКО — Российское кардиологическое общество, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, E/e' — отношение раннего диастолического трансмитрального потока (E) к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (e').

бого из 5 признаков структурных или функциональных изменений (таблица 2). Второй вариант — наличие следующих критериев: 1) повышение индекса объема левого предсердия (ИОЛП), или E/e' (отношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца), или индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ); 2) повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови или систолического давления в легочной артерии (СДЛА); 3) наличие симптомов или признаков ХСН.

Кроме того, наличие СНсФВ оценивали по шкале H2FPEF. При этом использовали вариант шкалы

H2FPEF, в которой возраст, СДЛА, E/e' рассматривали как непрерывные переменные, а наличие фибрилляции предсердий (ФП) — как бинарную [10]. Диагноз СНсФВ выставлялся при вероятности наличия СНсФВ по шкале H2FPEF  $\geq 90\%$ .

Таким образом, наличие СНсФВ было оценено при помощи пяти способов постановки этого диагноза.

Для постановки диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) и с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) использовали критерии ESC 2016г (они же критерии Минздрава РФ 2020г) [8]. Тем самым для постановки диагноза СНнФВ требовалось наличие симптомов или признаков ХСН и ФВ ЛЖ  $< 40\%$ , а для постановки диа-

Таблица 2

Пациенты с диагнозом СНсФВ по критериям ОССН-РКО-РНМОТ,  
ESC 2016г и 2021г и шкале H2FPEF, n (%)

	Число пациентов, имевших СНсФВ	Число пациентов, у которых проведен анализ*
Критерии ESC 2016г: (они же критерии рекомендаций Минздрава РФ 2020г)	23 (12,5)	184
Критерии ОССН-РКО-РНМОТ 2018г	54 (31,4)	172
Критерии ESC 2021г (вариант 1)	53 (31,4)	169
Критерии ESC 2021г (вариант 2)	20 (11,0)	182
ХСН по шкале H2FPEF	4 (2,2)	180

Примечание: \* — число пациентов, доступных для анализа, различается в связи с отсутствием данных о симптомах и/или конкретных ЭхоКГ-параметрах в части случаев. Максимальное число пациентов, доступных для анализа, было при использовании критериев ESC 2016г, т.к. в этих рекомендациях диагноз ХСН исключается при низком уровне NT-proBNP. ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКО — Российское кардиологическое общество, РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов, СНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), H2FPEF — H — Heavy (индекс массы тела), F — Fibrillation (наличие ФП), P — Pulmonary (СДЛА), E — Elder (возраст), F — Filling pressure (давление наполнения ЛЖ) (шкала по оценке наличия СНсФВ).

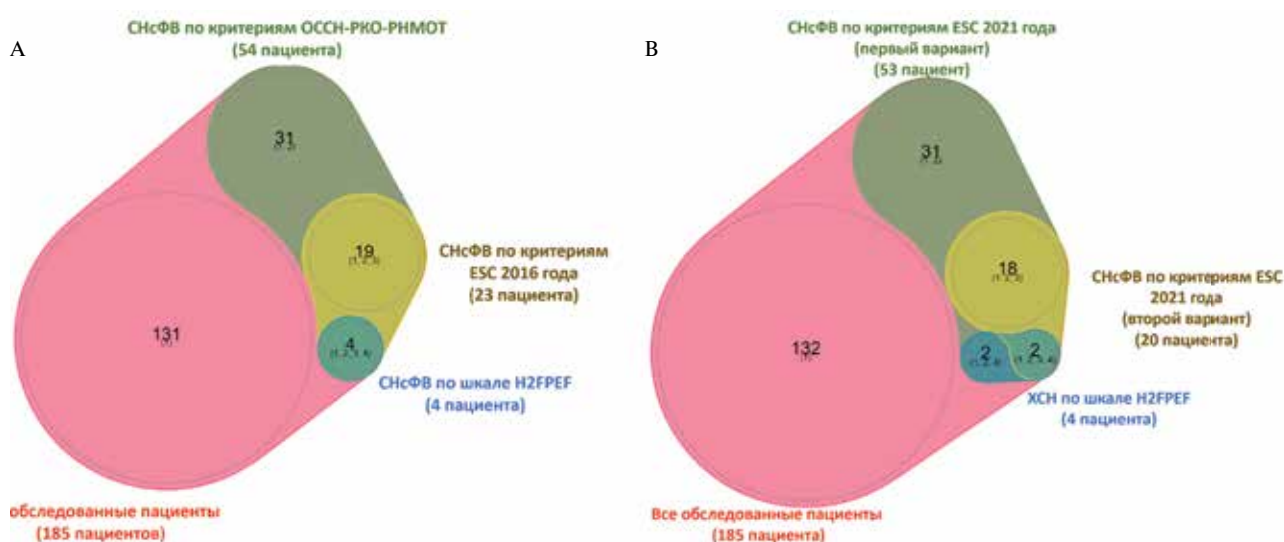


Рис. 2 Число пациентов с диагнозом СНсФВ по критериям ОССН-РКО-РНМОТ, ESC 2016г и 2021г и шкале H2FPEF. А: Из 185 пациентов 131 не имел диагноза СНсФВ по критериям ОССН-РКО-РНМОТ, ESC 2016г и шкале H2FPEF (розовый цвет); 54 пациента имели диагноз СНсФВ по критериям ОССН-РКО-РНМОТ, при этом во всех случаях он совпадал с диагнозом СНсФВ по критериям ESC 2016г; диагноз СНсФВ по критериям ESC 2016г был у 23 пациентов, во всех случаях он совпадал с диагнозом по шкале H2FPEF. В: Из 185 пациентов 132 не имели диагноза СНсФВ по критериям ESC 2021г и шкале H2FPEF (розовый цвет); 53 пациента имели диагноз СНсФВ, установленный при использовании первой версии постановки диагноза по критериям ESC 2021г, и 20 пациентов при использовании второй версии постановки диагноза по этим критериям; у 4 пациентов диагноз установлен при использовании шкалы H2FPEF.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

гноза СНпФВ наличие симптомов или признаков ХСН, ФВ ЛЖ 40-49%, дополнительных структурных и функциональных изменений по данным ЭхоКГ (такие же дополнительные критерии как для СНсФВ — таблица 1) и повышения NT-proBNP >125 пг/мл. Дополнительно планировалось оценить наличие СНпФВ и СНпФВ (она же ХСН с умеренно-сниженной ФВ ЛЖ) по критериям ESC 2021г [9], по которым для постановки диагноза СНпФВ требуется наличие симптомов и/или признаков ХСН и ФВ ЛЖ <40%, для постановки СНпФВ — ФВ ЛЖ 41-49% и наличие симптомов или признаков ХСН.

**Статистический анализ.** При непараметрическом распределении количественные данные представле-

ны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25%; Q75%), а при параметрическом распределении — в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Для визуального отображения долей пациентов, имевших СНсФВ по разным критериям, использовались модифицированные диаграммы Венна, пакет nVennR для языка программирования R.

Сравнение между группой пациентов, имеющих СНсФВ по критериям ESC 2016г и не имеющих ХСН, проведено при помощи теста Манна-Уитни в случае ко-

Таблица 3

Характеристики пациентов, имеющих и не имеющих СНсФВ,  
по критериям ESC 2016г и критериям рекомендаций Минздрава России 2020г

	Все пациенты, n=184	Нет ХСН, n=161	СНсФВ, n=23	p	n**
Возраст, М (SD)	55,5 (12,9)	53,7 (12,2)	67,7 (11,4)	<0,001	184
Мужской пол, n (%):	92 (50,0%)	85 (52,8%)	7 (30,4%)	0,075	184
ИБС, n (%)	16 (8,70%)	8 (4,97%)	8 (34,8%)	0,001	184
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (39,7%)	56 (34,8%)	17 (73,9%)	0,001	184
ФП, n (%)	7 (3,80%)	1 (0,62%)	6 (26,1%)	<0,001	184
ИМТ, Ме [Q25;Q75]	30,1 [26,8;33,7]	29,7 [26,8;32,7]	31,1 [29,1;37,4]	0,064	183
Одышка, n (%)	68 (37,6%)	48 (30,4%)	20 (87,0%)	<0,001	181
Перебои в работе сердца, n (%)	42 (23,1%)	29 (18,2%)	13 (56,5%)	<0,001	182
Отеки, n (%)				<0,001	179
— Нет	153 (85,5%)	142 (89,3%)	11 (55,0%)		
— Пастозность	22 (12,3%)	16 (10,1%)	6 (30,0%)		
— Отеки	4 (2,23%)	1 (0,63%)	3 (15,0%)		
САД, Ме [Q25;Q75]	126 [120;138]	125 [120;134]	140 [130;144]	0,001	177
Увеличение размера печени, n (%)	6 (3,39%)	4 (2,56%)	2 (9,52%)	0,152	177
Наличие симптомов, которые могут быть связаны с ХСН*, n (%)	76 (42,5%)	53 (34,0%)	23 (100%)	<0,001	179
ФВ ЛЖ, Ме [Q25;Q75]	64,5 [62,0;68,0]	64,0 [62,0;68,0]	65,0 [61,5;66,5]	0,532	184
ИОЛП, Ме [Q25;Q75]	33,0 [29,0;37,0]	32,1 [28,2;36,0]	39,4 [36,0;43,0]	<0,001	157
Повышенный ИОЛП, n (%)	73 (46,5%)	55 (40,4%)	18 (85,7%)	<0,001	157
иММЛЖ, Ме [Q25;Q75]	89,5 [77,0;100]	88,0 [75,0;98,5]	103 [92,0;114]	<0,001	182
Повышенный иММЛЖ, n (%)	37 (20,3%)	25 (15,7%)	12 (52,2%)	0,001	182
e', среднее (SD)	9,46 (2,20%)	9,71 (2,10%)	7,62 (2,12%)	<0,001	179
Сниженный e', n (%)	77 (43,0%)	60 (38,0%)	17 (81,0%)	<0,001	179
E/e', Ме [Q25;Q75]	7,41 [6,23;8,73]	7,05 [6,12;8,48]	9,30 [7,70;11,6]	<0,001	179
Повышенный E/e', n (%)	4 (2,23%)	1 (0,63%)	3 (14,3%)	0,005	179
Наличие структурных изменений, n (%)	113 (67,3%)	90 (62,1%)	23 (100%)	0,001	168
NT-proBNP, Ме [Q25;Q75]	72,5 [56,8;134]	70,0 [51,0;104]	285 [170;334]	<0,001	184
Повышенный NT-proBNP, n (%)	48 (26,1%)	25 (15,5%)	23 (100%)	<0,001	184
Вероятность ХСН по шкале H2FPEF, Ме [Q25;Q75]	36,0 [23,1;53,1]	33,2 [20,9;48,3]	72,6 [49,2;84,2]	<0,001	176

Примечание: \* — симптомы, которые могут быть связаны с ХСН: отеки или пастозность, одышка, влажные хрипы в легких, увеличение печени; n\*\* — число пациентов, у которых определялся параметр, указанный в начале строки. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, H2FPEF — H — Heavy (индекс массы тела), F — Fibrillation (наличие ФП), P — Pulmonary (СДЛА), E — Elder (возраст), F — Filling pressure (давление наполнения ЛЖ) (шкала по оценке наличия СНсФВ), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

личественных данных и непараметрического распределения, при помощи теста Стьюдента — в случае количественных признаков и нормальном распределении и при помощи теста Фишера и критерия  $\chi^2$  — в случае оценки качественных признаков. Статистический анализ проведен языком программирования R в программе R studio.

## Результаты

В анализируемой группе пациентов с ФВ ЛЖ <40% не было, один пациент имел ФВ ЛЖ 48% и 184 пациента — ФВ ЛЖ ≥50%.

У пациента с ФВ ЛЖ 48% не было жалоб на одышку и других жалоб, характерных для ХСН, не было клинических признаков ХСН, он не прини-

мал диуретики, и ему ранее не выставлялся диагноз ХСН. Снижение ФВ ЛЖ было связано с ранее перенесенным острым инфарктом миокарда. Уровень NT-proBNP пациента составил 526 пг/мл, что выше пороговых значений как по критериям ESC 2016г (≤125 пг/мл), и по критериям ESC 2021г (≤365 пг/мл для пациентов с ФП), однако данное повышение, вероятнее всего, было связано с наличием у пациента ФП и его возрастом (73 года). Таким образом, диагноз ХСН у данного пациента выставлен не был, т.к. у него не было симптомов или признаков ХСН, наличие которых обязательно для постановки диагноза ХСН по рекомендациям ESC 2016г и 2021г [8].

У 184 пациентов был проведен анализ наличия СНсФВ (таблица 2). Показано, что доля пациентов, страдающих СНсФВ, сильно зависит от используемых критериев постановки диагноза, и колеблется от 2 до 31% (таблица 2 и рисунок 2). У 19 пациентов возможности определить наличие СНсФВ по всем критериям не было (левая колонка таблицы 2), поэтому был проведен анализ данных 165 пациентов, у которых можно было оценить все способы постановки диагноза. Этот анализ показал результат, сравнимый с анализом всех пациентов: 13,3% по критериям ESC 2016г; 29,7% по критериям ОССН-РКО-РНМОТ 2018г; 30,3% и 11,5% по критериям ESC 2021г (вариант 1 и 2) и 2,42% по шкале H2FPEF.

Было выполнено сравнение пациентов, имевших и не имевших СНсФВ по критериям ESC 2016г (они же критерии рекомендаций Минздрава РФ 2020г) (таблица 3). У 23 (12,5%) пациентов был выставлен диагноз СНсФВ по указанным критериям. При этом клиническая выраженность ХСН была умеренной: у пациентов не было расширения яремных вен, ритма галопа, у 2 (9,5%) человек с СНсФВ и у 4 (2,6%) без ХСН отмечалось увеличение размера печени, 16 (10,1%) человек среди пациентов без ХСН и 6 (30%) в группе СНсФВ имели пастозность голеней, а 1 (0,63%) пациент в группе без ХСН и 3 (15%) в группе СНсФВ имели отеки.

Был проведен анализ частоты наличия у пациентов диагноза ХСН на госпитальном этапе, а также частоты установления этого диагноза при обследовании через год после COVID-19. На момент госпитализации по поводу COVID 19 у 6 пациентов в историях болезни было указание о наличии ХСН и у 5 (83,3%) из них диагноз был подтвержден по критериям ESC 2016г через год после COVID 19. В то же время у 18 пациентов диагноз ХСН был впервые выставлен на амбулаторном визите через год после перенесенной коронавирусной инфекции.

Поскольку симптомы, выявляемые у пациентов (в первую очередь одышка), могли быть обусловлены не ХСН, а с другими причинами, был проведен дополнительный анализ у пациентов с ХСН по критериям ESC 2016г, в котором симптомами, связанными с ХСН, считались только те из них, которые врачи, осматривавшие пациентов, расценивали как связанные с ХСН. Для этого в карте пациента была создана специальная графа — *"считаете ли Вы, что симптомы связаны с ХСН?"* с тремя вариантами ответа:

- У пациента есть ХСН по данным осмотра и опроса.
- У пациента, возможно, есть ХСН по данным осмотра и опроса.
- У пациента нет симптомов и признаков, связанных с ХСН (нет симптомов в принципе

или одышка и другие симптомы имеют другую причину).

Наличием симптомов считали первый или второй варианты ответа. При таком анализе число пациентов с ХСН по критериям ESC 2016г составило 13 (7%) человек. С использованием данного способа анализа новый диагноз СНсФВ был установлен у 9 человек.

## Обсуждение

Наличие ХСН в выборке пациентов после COVID-19 составляло 2,2-31,4% в зависимости от критериев, по которым выставлялся диагноз. При этом пациентов с СНнФВ и СНпФВ выявлено не было, а большой разброс данных был связан с использованием разных способов постановки диагноза СНсФВ. Следует учитывать, что как симптомы умеренной и легкой ХСН не всегда возможно полностью отделить от симптомов, связанных с другими состояниями, так и структурные изменения, используемые в критериях ESC 2016г, не являются патогномоничными только для ХСН, и могут иметь место при других состояниях [11]. При этом доля СНсФВ была меньше при использовании критериев, включающих комплексную оценку повышения уровня NT-proBNP, структурных и функциональных изменений в сердце, а также наличия ФП (шкала H2FPEF и второго варианта постановки диагноза по критериям ESC 2021г), что, по всей видимости, позволяет полноценно оценить наличие СНсФВ у пациентов.

Ранее проведенные работы также показали, что число диагностированных случаев СНсФВ зависит от используемых критериев постановки диагноза [4].

При этом с помощью критериев ESC 2016г (также используемых в рекомендациях РКО 2020г) диагноз СНсФВ был установлен у 12,5% пациентов при учете того, что любая одышка или отеки могут быть связаны с ХСН. При анализе с учетом только симптомов, которые, по мнению врача, могли быть связаны с ХСН, число пациентов с данным диагнозом сократилось до 7%. Из этого следует, что не только различия в выборе критериев постановки диагноза СНсФВ, но и различия в интерпретации симптомов влияют на число случаев установления диагноза ХСН.

Отдельно следует коснуться постановки диагноза СНсФВ по шкале H2FPEF. С помощью этого способа СНсФВ была установлена только у 2% пациентов. Важно учитывать, что сама шкала H2FPEF позволяет определить вероятность наличия СНсФВ; при этом разработчики шкалы предлагают устанавливать диагноз СНсФВ при вероятности ее наличия  $\geq 90\%$  [10]. Понятно, что использование более низкого порога вероятности привело бы к большей частоте предполагаемых случаев ХСН по данной шкале.

Анализ числа новых случаев СНсФВ по критериям ESC 2016г показал, что нередко этот диагноз был установлен впервые при обследовании через год после COVID-19, однако следует учитывать, что постановка диагноза СНсФВ требует экспертного ЭхоКГ-исследования и в идеале определения уровня NT-proBNP. Именно это могло стать причиной того, что у части пациентов, имевших СНсФВ до COVID-19, диагноз был поставлен только при обследовании через год после COVID-19.

Важной находкой работы является факт отсутствия пациентов с СНнФВ и СНпФВ. Это коррелирует с данными о том, что COVID-19 редко ассоциируется с миокардитами и другими состояниями, приводящими к снижению ФВ ЛЖ [11-13]. Более того, по данным литературы, большая часть миокардитов после COVID-19 не приводит к снижению ФВ ЛЖ, а в случае снижения ФВ ЛЖ на фоне коронавирусной инфекции в последующем нередко отмечается ее восстановление до нормальных значений [12].

Другие работы, в которых изучали пациентов после COVID-19, также не выявили большого числа пациентов с систолической дисфункцией после COVID-19. В частности, в работе Ярославской Е. И. и др. (2022г), в которой оценивали пациентов через 3 и 12 мес. после COVID-19, также не выявили пациентов со снижением ФВ ЛЖ, а средняя величина ФВ ЛЖ составила 68,1% через 3 мес. и 70% через 12 мес. [13]. Кроме того, 40,5% пациентов при анализе через год имели ХСН по критериям ОССН-РКО-РНМОТ 2018г, что близко к значению доли пациентов с ХСН, определенной при использовании этих рекомендаций в настоящей работе. В работе Joy G, et al. (2021г) [14] было показано, что при обследовании медицинских работников через 6 мес. после COVID-19 также не было выявлено случаев ФВ ЛЖ <50%, а изменения по данным

магнитно-резонансной томографии у перенесших COVID-19 были такими же, как у медицинских работников, не болевших COVID-19.

Ограничением настоящей работы является то, что анализ проводился среди пациентов, которые были живы через 12 мес. после COVID-19 и согласились приехать на контрольный амбулаторный визит. Из 279 вызванных на визит пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 посетили клинику 224 (80,3%), и только у 185 из них были выполнены и ЭхоКГ, и определение уровня NT-proBNP. Результаты настоящей работы не позволяют определить, являлись ли новые случаи ХСН дебютом заболевания после COVID-19 или данный диагноз у пациентов не был диагностирован до эпизода острой респираторной инфекции. Следует учитывать и то, что дебют ХСН после COVID-19 не обязательно означает влияние коронавирусной инфекции на развитие ХСН.

## Заключение

По данным регистра ТАРГЕТ-ВИП среди пациентов, обследованных через 12 мес. после госпитального лечения по поводу COVID-19, случаев СНнФВ и СНпФВ выявлено не было. Доля случаев СНсФВ колебалась от 2,2 до 31,4% в зависимости от использованных диагностических критериев. Ранее установленный диагноз ХСН был подтвержден в 83% случаев по данным обследования на визите через 12 мес. после выписки из стационара. При использовании критериев ESC 2016г и соответствующих им рекомендаций РКО 2020г, доля впервые установленного диагноза ХСН составила 78% от всех пациентов.

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

## Литература/References

1. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. *Cochrane database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013879. doi:10.1002/14651858.CD013879.
2. Orlova YA, Mareev YV, Mareev VY, et al. The Burden of Residual SymptOms That Complicate the Life of Patients Who Have Suffered a new Coronavirus Infection (THROW study). *Kardiologiya.* 2022;62(10):26-34. (In Russ.) Орлова Я.А., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., и др. Бремя Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование БРОСОК). *Кардиология.* 2022;62(10):26-34. doi:10.18087/CARDIO.2022.10.N2198.
3. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart Fail.* 2021;9(12):927-37. doi:10.1016/j.jchf.2021.10.002.
4. Mareev YV, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. *Kardiologiya.* 2019;59(12S):37-45. (In Russ.) Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. *Кардиология.* 2019;59(12S):37-45. doi:10.18087/cardio.n695.
5. Drapkina OM, Karpov OE, Loukyanov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(8):6-13. (In Russ.) Драпкина О.М., Карпов О.Е., Лукьянов М.М. и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и вне-

- больничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП). Профилактическая медицина. 2020;23(8):6-13. doi:10.17116/profmed2020230816.
6. Drapkina OM, Karpov OE, Loukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О. М., Карпов О. Э., Лукьянов М. М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
  7. Loukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3):4912. (In Russ.) Лукьянов М. М., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4912. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912.
  8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehjhf.592.
  9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368.
  10. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
  11. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2017;135(9):825-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
  12. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. JAMA Cardiol. 2021;6(9):1078-87. doi:10.1001/JAMACARDIO.2021.2065.
  13. Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. Kardiologiia. 2022;62(1):13-23. (In Russ.) Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Широков Н. Е. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. Кардиология. 2022;62(1):13-23. doi:10.18087/cardio.2022.1.n1859.
  14. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(11):2155-66. doi:10.1016/J.JCMG.2021.04.011.

## Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.

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

**Цель.** Изучить влияние катетерной симпатической ренальной денервации (РДН) почек методом радиочастотной абляции многополюсным электродом на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неконтролируемой артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** 60 пациентов были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу РДН и контрольную группу. Радиочастотная абляция проводилась через феморальный доступ с использованием катетера Spyral (Medtronic, USA).

**Результаты.** Технический успех операции составил 100%. Осложнения как системные, так и со стороны места доступа, отсутствовали. У пациентов в группе РДН в течение периода наблюдения было выявлено значимое снижение среднего уровня гликированного гемоглобина — с 7,9 (6,83-8,35) до 6,85 (6,12-7,10)% ( $p < 0,001$ ) и базальной гликемии — с 9,5 (7,17-10,28) до 7,55 (6,43-8,95) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) при отсутствии значимых изменений в контрольной группе. Изменения уровня глюкозы и степени инсулинорезистентности коррелировали со снижением офисного систолического артериального давления ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,005$ ). Через 6 мес. наблюдения в группе РДН, наряду со значительным снижением индекса инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR) на 1,92 ( $p < 0,001$ ), также значительно повысился средний уровень холестерина липопротеинов высокой плотности на 0,17 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а средний уровень триглицеридов снизился на -0,55 ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Результаты исследования подтверждают гипотезу о плейотропных эффектах РДН у пациентов с коморбидной патологией, ассоциированной с центральным гипертонусом симпатической нервной системы (сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, ренальная денервация, гиперактивность симпатической нервной системы, радиочастотная абляция.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 29/10-2022

Рецензия получена 22/11-2022

Принята к публикации 06/12-2022



**Для цитирования:** Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Мамедов М. Н., Драпкина О. М. Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3459. doi:10.15829/1728-8800-2022-3459. EDN HNZPUM

### Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension

Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Mamedov M. N., Drapkina O. M.  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To study the effect of catheter-based sympathetic renal denervation (RDN) by radiofrequency ablation on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and uncontrolled hypertension.

**Material and methods.** Sixty patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to the RDN group and the control group. Radiofrequency ablation was performed through the femoral access using a Symplicity Spyral™ renal denervation system (Medtronic, USA).

**Results.** The technical success was 100%. There were no any complications. During the follow-up period, patients in the RDN group showed a significant decrease in the average level of glycosylated hemoglobin — from 7,9 (6,83-8,35) to 6,85 (6,12-7,10)% ( $p < 0,001$ ) and basal glycemia — from 9,5 (7,17-10,28) to 7,55 (6,43-8,95) mmol/l ( $p < 0,001$ ) with no significant changes in the control group. Changes in glucose levels and the degree of insulin resistance correlated with a decrease in office systolic blood

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dasha.feshchenko@icloud.com

[Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шукуров Ф. Б. — с.н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — к.м.н., н.с. отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

pressure ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ). After 6-month follow-up period in the RDN group, along with a significant decrease in the HOMA-IR by 1,92 ( $p<0,001$ ), the average high-density lipoprotein cholesterol level also significantly increased by 0,17 mmol/l ( $p<0,001$ ), and mean triglyceride level decreased by -0,55 mmol/l ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** The study results confirm the hypothesis of pleiotropic effects of RDN in patients with comorbid pathology associated with central sympathetic nervous system hyperactivity (diabetes, hypertension, dyslipidemia).

**Keywords:** hypertension, diabetes, renal denervation, sympathetic nervous system hyperactivity, radiofrequency ablation.

**Relationships and Activities:** none.

Feshchenko D. A. \* ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502,

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
dasha.feshenko@icloud.com

**Received:** 29/10-2022

**Revision Received:** 22/11-2022

**Accepted:** 06/12-2022

**For citation:** Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shukurov F. B., Vasiliev D. K., Mamedov M. N., Drapkina O. M. Influence of catheter-based renal denervation on carbohydrate metabolism in patients with diabetes and hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3459. doi:10.15829/1728-8800-2022-3459. EDN HNZPUM

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Гиперактивация симпатической нервной системы участвует в патогенезе как артериальной гипертензии, так и сахарного диабета (СД).
- Ренальная денервация (РДН) имеет патогенетическую обоснованность в лечении этих заболеваний, однако ее влияние на метаболизм глюкозы мало изучено и не подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Представлены результаты единственного в своем роде проспективного, рандомизированного исследования оценки влияния РДН методом радиочастотной абляции многополюсным катетером (Spyral, Medtronic) на динамику параметров углеводного обмена у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и СД 2 типа.
- Продемонстрирован значимый гипогликемический эффект РДН у пациентов с СД.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Sympathetic nervous system hyperactivity is involved in the pathogenesis of both hypertension and diabetes.
- Renal denervation (RDN) has a pathogenic basis in the treatment of these diseases, but its effect on glucose metabolism is poorly understood and not confirmed by randomized clinical trials.

#### What might this study add?

- The results of a unique prospective, randomized study of the impact of RDN by radiofrequency ablation with a Symplicity Spyral™ RDN system (Spyral, Medtronic) on carbohydrate metabolism in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes are presented.
- A significant hypoglycemic effect of RDN has been demonstrated in patients with diabetes.

## Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу эндокринных заболеваний, возникающих в результате нарушения секреции и действия инсулина, которые характеризуются нарушением метаболизма углеводов, белков и липидов [1]. Пациенты, страдающие СД 2 типа, в большей степени подвержены развитию сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, а также высокому риску возникновения сосудистых катастроф: в 2 раза повышается риск развития острого инфаркта миокарда и инсульта [2]. Крайне важно

понимать, что с каждым годом наблюдается неуклонный рост числа больных СД и, в отсутствие своевременных профилактических и лечебных мер, к 2030г СД будет страдать 1 из 19 взрослых [3].

Согласно проведенным исследованиям, гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) играет ключевую роль в формировании инсулинорезистентности (ИР) и развитии СД 2 типа; в свою очередь сама ИР способствует еще большему повышению общего симпатического тонуса [4, 5]. В почечной паренхиме и почечных сосудах сконцентрированы нервные структуры периферического отдела СНС, которые вовлечены в сложные

физиологические механизмы регуляции артериального давления (АД), углеводного обмена и экскреторной функции почек.

В последнее десятилетие катетерная ренальная денервация (РДН) — малоинвазивный метод, нацеленный на деструкцию нервных волокон, находящихся в адвентиции почечных артерий, — применялся при лечении резистентной АГ [6]. Однако степень ее эффективности от исследования к исследованию значительно менялась [3–5]. Радость от первых успехов в исследованиях Symplicity HTN-1 (Renal Denervation in Patients with Refractory Hypertension) и Symplicity HTN-2 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension), в которых был продемонстрирован стойкий антигипертензивный эффект РДН и впервые выявлено положительное влияние метода на уровень метаболических параметров, сменилась разочарованием от результатов крупного контролируемого исследования Symplicity HTN-3 [7–10]. Проанализировав причины неудач, исследователи пришли к выводу о несовершенстве техники операции и используемого инструментария.

Согласно ранним исследованиям, положительное влияние РДН на уровень АД и параметры углеводного обмена (метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину) реализуется за счет комбинированного нейроэндокринного воздействия на региональную гемодинамику: снижение афферентной импульсации СНС и уменьшения высвобождения норадреналина в кровеносное русло [11–15]. В эксперименте на животных, в которых РДН выполняли хирургическим или химическим путем [16, 17], наблюдалось снижение мышечной симпатической активности и улучшение чувствительности к инсулину.

Создание новой конфигурации катетера и усовершенствование техники радиочастотной РДН позволило улучшить клинический результат. Исследования SPYRAL HTN-OFF MED (Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications), SPYRAL HTN-ON MED (Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs), призванные решить недостатки предыдущих исследований, в полной мере доказали стойкий антигипертензивный эффект нового подхода в лечении неконтролируемой АГ [18, 19]. Как ранее отмечалось, нарушения углеводного обмена и повышение тонуса СНС патогенетически взаимосвязаны, и больные с сочетанием СД и АГ имеют максимальную степень симпатической активности [20]; именно этот факт лег в основу гипотезы о возможном положительном влиянии многополюсной РДН на метаболические параметры (липидный и углеводный обмен) для последующих исследований.

Цель настоящего исследования — изучить гипогликемический эффект многополюсной радиочастотной РДН у пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа.

## Материал и методы

В проспективное рандомизированное открытое исследование включались пациенты с неконтролируемой АГ в сочетании с СД 2 типа. Исследование проводилось в период с 2021 по 2022 гг. на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Критериями включения являлись наличие эссенциальной АГ с уровнем АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. на фоне приема  $\geq 3$  препаратов в максимальных дозах, один из которых — диуретик, продолжительностью не  $< 4$  нед. до скрининга и СД 2 типа. Из исследования исключались пациенты с вторичным генезом АГ, хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), аномалией развития и/или атеросклеротическим поражением почечных артерий (стеноз  $> 50\%$ ), стентированными почечными артериями, выраженным периферическим атеросклерозом, СД 1 типа, анафилактической реакцией на рентген-контрастные препараты и высоким риском осложнений вмешательства вследствие ранних сроков острых состояний или тяжелых сопутствующих заболеваний. Оценка приверженности к терапии проводилась исходя из результатов опроса.

В общей сложности 100 пациентов с АГ и СД были обследованы на предмет возможности включения в исследование. Из этой группы 40 пациентов не соответствовали заранее определенным критериям включения и были исключены. Оставшиеся 60 пациентов приняли участие в исследовании, подписали информированное согласие и были случайным образом распределены в соотношении 1:1 (параллельное распределение без стратификации) в группу РДН и контрольную группу. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 06-04/21 от 09.09.2021).

Все пациенты подверглись детальному опросу, физикальному осмотру, а также лабораторно-инструментальному обследованию, которое состояло из оценки исходных параметров углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, инсулина, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и степени ИР), липидного профиля (все фракции холестерина (ХС)), азотывделительной функции почек (уровень креатинина, расчет СКФ по формуле СКД-EPI) и уровня офисного АД. Расчет ИР проводился с использованием индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance). Пациенты были инструктированы о необходимости соблюдать режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования. Изменения антигипертензивных препаратов после рандомизации допускались только при контрольных визитах у пациентов с АД  $> 180/110$  мм рт.ст.

Первичной конечной точкой эффективности считали снижение уровня гликемии в динамике через 6 мес. наблюдения. Дополнительно оценивалась динамика офисного АД, степени ИР, уровня липидов (общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ХС ли-

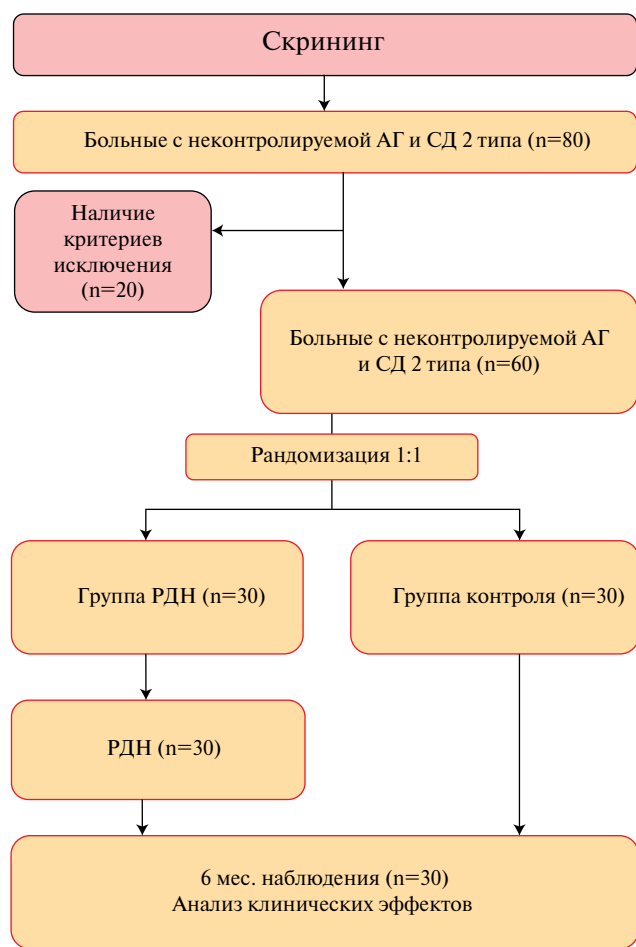


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, РДН — ренальная денервация, СД — сахарный диабет.

попротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ)). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Операцию РДН методом многополюсной радиочастотной абляции проводили под внутривенной седацией и обезболиванием в условиях рентгеноперационной по стандартной схеме. В качестве артериального доступа у всех пациентов использовалась бедренная артерия. Катетеризация общей бедренной артерии во всех случаях проводилась под ультразвуковой навигацией. С помощью катетера Symplicity Spyral (Medtronic, USA) абляционному воздействию подвергались как основной ствол почечных артерий (<8 мм), так и их дистальные ветви (диаметром >3 мм) (рисунки 2-5). Количество абляций определялось анатомическими особенностями (длиной и диаметром почечных сосудов). В обязательном порядке выполнялась ангиография почечных артерий до РДН и после последней аппликации с каждой стороны. Выполнение РДН было доверено двум специалистам, имеющим достаточный хирургический опыт (>50 процедур РДН с использованием катетера нового поколения) и являющимися сертифицированными специалистами по данному виду вмешательства.

Для оценки безопасности процедуры всем пациентам через 48-72 ч после РДН, а также спустя 6 мес. определяли уровень креатинина крови и проводили расчет



Рис. 2 РЧА дочерней ветви левой артерии.



Рис. 3 РЧА основного ствола левой почечной артерии.

СКФ по формуле СКД-EPI. Кроме того, в течение 6 мес. регистрировали все неблагоприятные события, в т.ч. случаи смерти от всех причин, повторных госпитализаций по поводу гипертонических кризов и осложнений течения СД, повторных интервенций на почечных сосудах.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. При распределении, отличном от нормального, количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и интер-

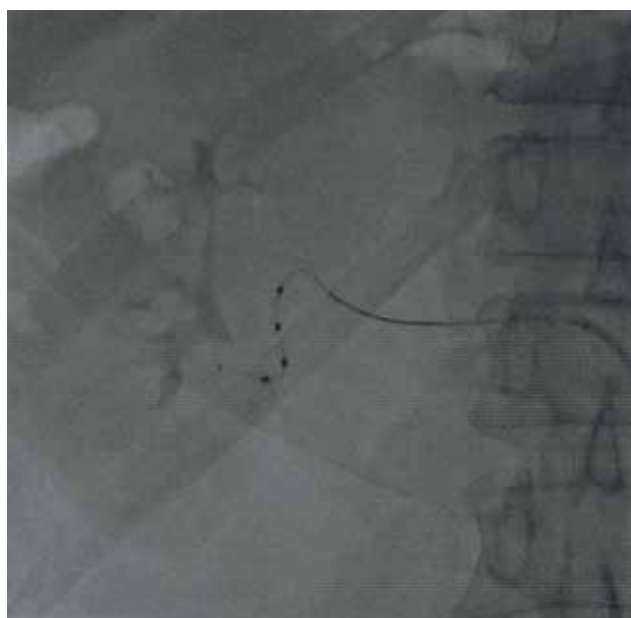


Рис. 4 РЧА дочерней ветви правой почечной артерии.



Рис. 5 РЧА основной ветви правой почечной артерии.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов  
[M±SD или Me (Q25-Q75) или n (%)]

Параметр	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Возраст, годы	61,67±11,84	65,93±7,49	0,101
Пол (женский пол)	18 (60,0)	14 (46,7)	0,301
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,20 (30,48-37,93)	31,40 (30,20-34,77)	0,147
ОКС/ИМ	10 (33,3)	6 (20,0)	0,382
ТИА/ОНМК	2 (6,7)	6 (20,0)	0,254
Периферический атеросклероз	26 (86,7)	28 (93,3)	0,671
Креатинин крови, ммоль/л	87,0 (69,8-98,5)	78,0 (66,2-93,8)	0,359
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,83±17,89	74,97±17,18	0,801
Базальная гликемия, ммоль/л	9,50 (7,17-10,28)	10,70 (7,32-13,15)	0,139
Инсулин крови, мкМЕ/мл	18,40 (12,07-33,35)	20,20 (10,87-64,45)	0,496
HbA <sub>1c</sub> , %	7,90 (6,83-8,35)	7,80 (6,03-8,17)	0,314
НОМА-IR	6,60 (3,65-12,52)	6,93 (5,35-27,73)	0,225
Общий ХС, ммоль/л	4,33 (3,70-5,48)	4,28 (3,54-5,45)	0,701
ХС ЛНП, ммоль/л	2,04 (1,76-3,26)	2,05 (1,40-3,41)	0,534
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,90 (0,64-1,19)	0,72 (0,56-1,10)	0,329
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 (0,97-1,38)	1,23 (1,07-1,46)	0,399
ТГ, ммоль/л	2,04 (1,40-3,00)	2,01 (1,23-3,26)	0,796
оф. САД, мм рт.ст.	162,0±12,5	160,9±11,7	0,734
оф. ДАД, мм рт.ст.	94,0 (90-100,0)	98,0 (92,5-100,0)	0,139

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; оф. — офисные показатели, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, SD — стандартное отклонение (вариабельность). HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

квартильного размаха (Q1-Q3). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (t-критерий, U-критерий Манна-

Уитни) и парных выборках (t-критерий, W-критерий Вилкоксона). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера с двусторонним уровнем значимости). Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Таблица 2

## Характеристика сахароснижающей и антигипертензивной терапии

Параметр	Группа РДН (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
<b>Антигипертензивная терапия</b>			
Количество антигипертензивных препаратов	4,00 (3,00-4,00)	4,00 (3,25-4,00)	0,805
иАПФ/сартаны, n (%)	22/8 (100)	6/24 (100)	<0,001*
Диуретики, n (%)	30 (100)	30 (100)	
β-блокаторы, n (%)	30 (100)	30 (100)	
Антагонисты кальция, n (%)	20 (66,7)	22 (73,3)	0,779
Другие, n (%)	3 (10)	2 (6,67)	
<b>Сахароснижающая терапия</b>			
Инсулинотерапия + ПСС	8 (26,7)	6 (20,0)	0,761
Метформин	22 (73,3)	25 (83,3)	0,532
Комбинированная терапия ПСС	10 (33,3)	10 (33,3)	
<b>Гиполипидемическая терапия</b>			
Аторвастатин/розувастатин	24/6	26/4	0,731
Статины + ИАХ	8 (26,7)	10 (33,3)	0,779

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИАХ — ингибитор абсорбции холестерина, ПСС — пероральные сахароснижающие средства, РДН — ренальная денервация, SD — стандартное отклонение.

## Результаты

Существенных различий по клинико-демографическим параметрам между двумя группами не выявлено (таблица 1). В группе РДН превалировал женский пол (60%), в контрольной группе — мужчины составили больше половины исследуемых (53,3%). Средний возраст всех пациентов находился в диапазоне 61–66 лет. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило  $>31 \text{ кг/м}^2$  ( $Q_{25} > 30 \text{ кг/м}^2$ ) в обеих группах, что свидетельствует о наличии ожирения разной степени у большинства пациентов. Принимая во внимание сопутствующие АГ, СД, дислипидемию, а также ожирение, мы можем говорить о формировании у пациентов исследуемой когорты метаболического синдрома. У трети исследуемых были зафиксированы сердечно-сосудистые катастрофы (таблица 1). Распространенность периферического атеросклероза была крайне высока, но только в 10% случаев он был клинически значим.

Все пациенты получали антигипертензивную и гипогликемическую терапию (таблица 2). Пациенты обеих групп принимали, в среднем, по 4 препарата из различных классов антигипертензивных средств: у всех больных терапия включала диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны), β-блокаторы, при этом антагонисты кальция дополнительно добавлялись к терапии в  $>60\%$  случаев. Между группами прослеживается значительная разница в назначении иАПФ и сартанов: сартанам отдавали предпочтение в контрольной группе, в группе РДН — иАПФ ( $p < 0,001$ ). У всех пациентов

диагноз СД был выставлен за  $>6$  мес. до включения в исследование, в качестве сахароснижающих средств использовался, в основном, метформин (73,3 и 83,3%), инсулины различного действия (26,7 и 20%), а в трети случаев понадобилось назначение комбинированной терапии пероральными сахароснижающими средствами.

Несмотря на проводимую оптимальную гиполипидемическую терапию (аторвастатин или розувастатин в максимальных дозировках, а в 30% случаев дополнительное назначение лекарственных средств, селективно ингибирующих абсорбцию ХС) средний уровень общего ХС оставался высоким (4,25 и 4,30 ммоль/л).

Во время РДН было использовано  $91,3 \pm 25,2$  мл рентгенконтрастного вещества, затрачено  $78,5 \pm 14,8$  мин операционного времени. Всего было выполнено  $41,9 \pm 6,8$  полных аблаций: в основных ветвях —  $18,3 \pm 6,3$ , в дочерних ветвях — 23,0 (17,2–28,8) аблаций. Осложнений как системных, так и со стороны места доступа ни в одном случае не наблюдалось.

Исходное значение офисного систолическое АД (САД) составило  $162,0 \pm 12,5$  мм рт.ст. РДН значительно снижало уровень офисного САД на  $-11 \pm 8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и ДАД  $-4$  ( $-8$ – $0$ ) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. наблюдения (таблица 3). У пациентов контрольной группы динамика офисного АД была незначительной, и составила  $-2/-1$  мм рт.ст. ( $p = 0,055/0,145$ ) (таблица 3). Ответчиками на лечение (т. н. респондеры) считали пациентов, у которых уровень снижения офисного САД составил  $>10$  мм рт.ст. В группе РДН ответчиками были 21 (70%) пациент. Однако после 6-месячного

Таблица 3

Динамика инструментальных и лабораторных показателей  
в основной и контрольной группах (M±SD или Me (Q25-Q75))

Показатель	Группа РДН (n=30)		Контрольная группа (n=30)		p
	До	Через 6 мес.	До	Через 6 мес.	
оф. САД, мм рт.ст.	162,0±12,5	150,6±11,1*	160,9±11,7	159,2±11,8	0,005
оф. ДАД, мм рт.ст.	94,0 (90-100,0)	90 (88-92)*	98,0 (92,5-100,0)	97,0 (92-100)	<0,001
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	9,50 (7,17-10,28)	7,55 (6,43-8,95)*	10,70 (7,32-13,15)	10,40 (7,20-13,28)	0,003
Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	7,90 (6,83-8,35)	6,85 (6,12-7,10)*	7,80 (6,03-8,17)	7,50 (6,20-8,20)	0,044
HOMA-IR	6,60 (3,65-12,52)	4,54 (3,39-8,20)*	6,93 (5,35-27,73)	7,24 (5,29-14,81)	0,014
Общий ХС, ммоль/л	4,33 (3,70-5,48)	4,55 (4,00-5,75)*	4,28 (3,54-5,45)	4,29 (3,52-5,27)	0,255
ХС ЛНП, ммоль/л	2,04 (1,76-3,26)	2,05 (1,73-3,21)	2,05 (1,40-3,41)	1,85 (1,48-3,34)	0,359
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,90 (0,64-1,19)	0,90 (0,64-1,26)	0,72 (0,56-1,10)	0,68 (0,56-1,22)	0,248
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 (0,97-1,38)	1,38 (1,25-1,58)*	1,23 (1,07-1,46)	1,22 (1,11-1,41)	0,047
ТГ, ммоль/л	2,04 (1,40-3,00)	1,49 (1,10-2,25)*	2,01 (1,23-3,26)	2,16 (1,41-3,28)*	0,038

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы (p<0,05), оф. — офисные показатели, SD — стандартное отклонение (вариабельность). ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, РДН — ренальная денервация, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

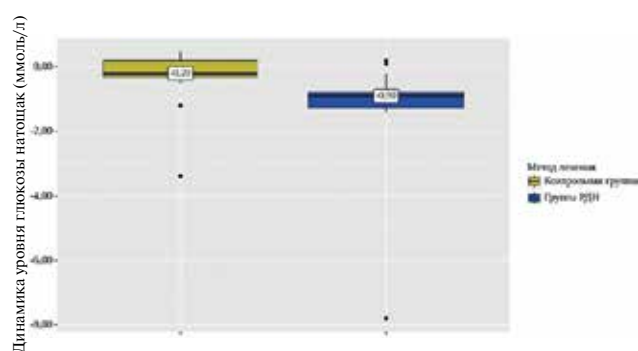


Рис. 6 Анализ динамики глюкозы натощак в зависимости от метода лечения.

Примечание: РДН — ренальная денервация.

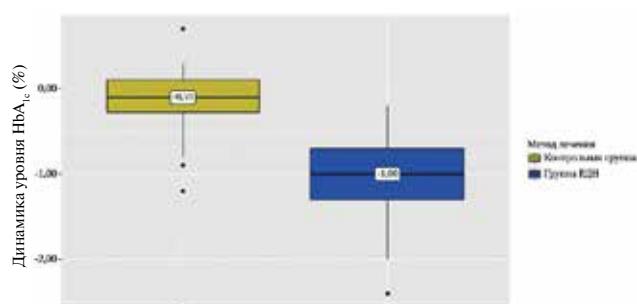


Рис. 7 Анализ динамики HbA<sub>1c</sub> в зависимости от метода лечения. Примечание: РДН — ренальная денервация, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

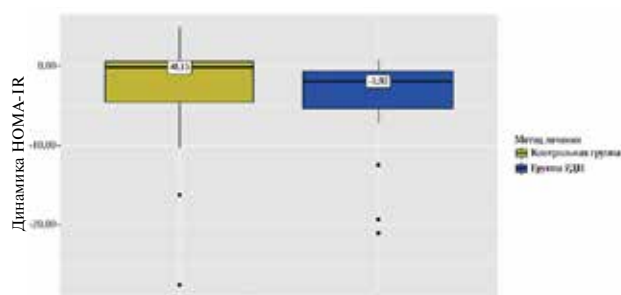


Рис. 8 Анализ динамики степени ИР в зависимости от метода лечения.

Примечание: РДН — ренальная денервация, HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance.

контрольного визита у 4-х пролеченных пациентов дозу антигипертензивных препаратов пришлось уменьшить из-за симптомной гипотензии. У 2-х пациентов из контрольной группы и у 1-го пациента

из группы РДН дозу антигипертензивного препарата пришлось увеличить в связи с повышением цифр АД. Для исключения вазоренального механизма постпроцедурального повышения АД (стенозирование почечных артерий) было выполнено дуплексное сканирование сосудов почек, по результатам которого изменений анатомии почечных артерий выявлено не было.

Анализ динамики состояния углеводного обмена у пациентов в группе РДН через 6 мес. наблюдения показал значимое снижение среднего уровня HbA<sub>1c</sub> — с 7,9 (6,83-8,35) до 6,85 (6,12-7,10)% (p<0,001), и базальной гликемии — с 9,5 (7,17-10,28) до 7,55 (6,43-8,95) ммоль/л (p<0,001) при отсутствии значимых изменений в контрольной группе (таблица 3) (рисунки 6, 7). Положительная динамика гликемического контроля в виде снижения уровня HbA<sub>1c</sub> имела место у 12 (40%) больных. Изменения уровня глюкозы и степени ИР коррелировали

со снижением офисного САД ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ). Не менее важным показателем, отражающим тяжесть нарушения углеводного обмена, является степень ИР. Чувствительность к инсулину, измеренная с помощью индекса HOMA-IR, значительно увеличилась после РДН: HOMA-IR снизился с 6,60 (3,65–12,52) до 4,54 (3,39–8,2) ( $p<0,001$ ) (таблица 3) (рисунок 8).

Анализ динамики показателей липидного профиля через 6 мес. после РДН выявил значимое повышение среднего уровня ХС ЛВП на 0,18 ммоль/л ( $p<0,001$ ), в то время как средний уровень ТГ снизился на -0,23 ммоль/л ( $p<0,001$ ). Остальные показатели липидного обмена остались на исходном уровне (таблица 3).

Контрольные обследования прошли все пациенты, за время наблюдения ни одного крупного сердечно-сосудистого события зафиксировано не было.

## Обсуждение

СНС почек является важным регулятором резистентности к инсулину, а деструкции ее периферического звена методом РДН в дополнение к основному антигипертензивному эффекту с высокой долей вероятности позволит улучшить чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. СНС и чувствительность тканей к инсулину тесно взаимосвязаны: активация СНС повышает ИР и приводит к развитию метаболического синдрома, ожирению и, в конечном итоге, СД [20]. При этом неиспользованный инсулин оказывает симпатизирующее действие [20]. РДН, как метод патогенетической борьбы с формирующимся порочным кругом "активация СНС — ИР — активация СНС", позволяет изолированно воздействовать на СНС, не вызывая системных побочных эффектов. Было показано, что ингибирование СНС моксонидином улучшает метаболизм глюкозы за счет снижения секреции глюкагона, увеличения кровотока к скелетным мышцам и уменьшения активности гликогенолиза и глюконеогенеза, что свидетельствует в пользу патофизиологической связи между центральной нервной системой и резистентностью к инсулину [21, 22].

Однако неспецифичность механизма действия центральных симпатолитиков и, как следствие, большое количество побочных эффектов, приводит к частому несоблюдению режима лечения [23]. Повышенный уровень глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе и СД ассоциированы с повышенным риском ССЗ в результате стимуляции воспалительной реакции, окислительного стресса и тромботической активности, а также ингибирования апоптоза гладкомышечных клеток сосудов [24, 25]. Приблизительно 50% пациентов с эссенциальной АГ имеют резистентность к инсулину [26]. РДН может замедлить прогрессирова-

ние ИР и предотвратить развитие СД, а в некоторых случаях, способствовать стойкому регрессу СД. Клиническая стратегия значительного снижения центрального тонуса СНС может одновременно повлиять на 2 основных фактора риска у пациентов с ССЗ: уровень АД и гликемический статус.

Однако клинических исследований, анализирующих влияние РДН на показатели углеводного обмена, крайне мало [11, 27, 28]. Существенными недостатками этих исследований является малая выборка пациентов, включение пациентов с различными видами нарушения углеводного обмена, отсутствие рандомизации и группы фиктивного вмешательства, кроме того, большинство этих исследований проведено с использованием катетеров старого поколения, не обеспечивающих полноценной денервации.

В пилотном исследовании под руководством Mahfoud F, et al. (2011) изучалось влияние РДН на метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину у пациентов с резистентной гипертензией [11]. В исследование были включены 50 пациентов с резистентной АГ (37 пациентам была выполнена РДН монополюсным электродом, 13 пациентов вошли в группу контроля), только у 40% больных был диагностирован СД. Помимо выраженного снижения АД ( $-32/-12$  мм рт.ст.;  $p<0,001$ ) через 3 мес., в группе вмешательства наблюдалось значительное снижение уровней глюкозы натощак (с  $118\pm3,4$  до  $108\pm3,8$  мг/дл;  $p=0,039$ ), инсулина (с  $20,8\pm3,0$  до  $9,3\pm2,5$  мкМЕ/мл;  $p=0,006$ ), С-пептида (с  $5,3\pm0,6$  до  $3,0\pm0,9$  нг/мл;  $p=0,002$ ) и степени ИР HOMA-IR (с  $6,0\pm0,9$  до  $2,4\pm0,8$ ;  $p=0,001$ ).

Однако результаты исследования DREAMS (Denervation of the Renal Arteries in Metabolic Syndrome), в котором изучали влияние РДН на чувствительность к инсулину и уровень АД у пациентов с метаболическим синдромом, полностью опровергли гипотезу о благоприятном влиянии денервации на углеводный обмен [27]. В это исследование были включены 29 пациентов с метаболическим синдромом, из них только 5 (17%) больных имели СД 2 типа. Для оценки симпатической активности проводились измерения активности симпатического мышечного нерва и вариабельности сердечного ритма. Уровень глюкозы натощак изменился с  $7,2\pm1,7$  до  $7,4\pm2,6$  ммоль/л через 6 мес. наблюдения ( $p=0,34$ ) и до  $7,0\pm1,3$  ммоль/л через 12 мес. наблюдения ( $p=0,34$ ).

Согласно результатам отечественного исследования, выполненного под руководством Фальковской А. Ю. и др. (2015), через 6 мес. после РДН монополюсным электродом отмечался значимый гипогликемический эффект: уменьшение среднего уровня HbA<sub>1c</sub> (от  $6,9\pm1,8$  до  $5,8\pm1,5\%$ ,  $p=0,04$ ) и тенденция к снижению базальной гликемии (от  $8,7\pm2,8$  до  $7,7\pm2,1$  ммоль/л,  $p=0,07$ ) [28].

Единственный доступный в литературе мета-анализ, оценивающий значимость влияния катетерной РДН на метаболизм углеводов и липидов, не выявил достоверного эффекта РДН на уровни базовой гликемии, С-пептида,  $HbA_{1c}$ , инсулина натощак и степень ИР [29]. Стоит отметить, что большинство включенных в анализ исследований представляли собой наблюдательные когортные исследования без группы контроля, в большинстве из них применялись системы денервации старого поколения, что дает основание считать их результаты менее убедительными.

Преимуществом настоящего исследования является наличие рандомизации, четких критериев включения (пациенты с СД 2 типа) и использование современного многополюсного катетера для РДН (Spyral), доказавшего стойкий антигипертензивный эффект в крупных рандомизированных клинических исследованиях SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED [18, 19].

Полученные в ходе настоящего исследования показатели снижения АД соответствуют результатам крупных РКИ. Катетерная РДН привела к значительному снижению офисного САД и диастолического АД (ДАД) на 11/4 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. по сравнению с контрольной группой, в то время как в исследовании SPYRAL HTN-ON MED это снижение составило 9,4/5,2 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Ранее упомянутый метаанализ [29] продемонстрировал влияние РДН на показатели липидного обмена (общий ХС и его фракции). Было выявлено статистически значимое, но клинически незначительное снижение уровней ТГ и повышение ХС ЛВП после РДН. Следует понимать, что положительные эффекты наблюдались в исследованиях, не имеющих групп контроля, и соответственно они могут быть нивелированы введением контрольных групп. Большое значение имеет длительность периода наблюдения, как известно, антигипертензивный эффект РДН увеличивается со временем, возможно схожего эффекта стоит ожидать и в отношении липидов.

Предполагается, что основной механизмы воздействия РДН на метаболизм липидов также связан со снижением симпатического тонуса и его эффекта на соответствующие органы и ткани. Жировая ткань посредством изменения уровня циркулирующих липидов сложным образом регулирует системный метаболизм глюкозы [30]. Метаболические нарушения и ожирение сопровождаются изменением микроокружения жировой ткани, дисбалансом липолиза и этерификации, гиперактивацией местных иммунных и воспалительных клеток, сигналы от которых воспринимаются локальными сенсорными афферентными нервными волокнами и передаются в ЦНС, вызывая симпатическую активацию [30]. Симпатическая гиперактивация еще больше

усугубляет мобилизацию липидов в жировой ткани, высвобождая в кровоток избыток свободных жирных кислот (СЖК) [30]. Повышенные уровни СЖК способствуют глюконеогенезу в печени и нарушению утилизации глюкозы в скелетных мышцах и других тканях. Аномальное высвобождение СЖК оказывает и липотоксическое действие на периферические органы, что приводит к патологической кумуляции липидов и их нестабильной концентрации в крови. В совокупности сложные перекрестные взаимодействия между микроокружением жировой ткани и центральной нервной системой регулируют системный метаболизм; соответственно, РДН за счет снижения активности СНС может оказывать плейотропное действие и помимо снижения АД влиять на метаболизм и глюкозы, и липидов.

Отдельно стоит остановиться на ограничениях настоящего исследования. По причине крайне малого количества исследований по данной теме уровень клинически значимого ожидаемого эффекта был неизвестен. Поэтому дизайн исследования строился для подтверждения гипотезы вероятного гипогликемического эффекта РДН. Для данного типа исследования была использована выборка небольшого размера, отсутствовало ослепление, что, безусловно, не позволяет судить о клинической эффективности нового лечебного подхода. Однако полученная информация необходима при планировании последующих крупномасштабных рандомизированных клинических исследований.

Одним из существенных недостатков РДН является отсутствие четких интраоперационных критериев эффективности и метода контроля непосредственного послеоперационного успеха процедуры. В экспериментальных и некоторых клинических исследованиях для оценки симпатолитического эффекта РДН проводился анализ динамики уровня активности СНС до и после вмешательства с помощью измерения почечного спilloвера адреналина, оценки активности эфферентных симпатических волокон методом микронейрографии, проведения функциональных проб и оценки variability сердечного ритма. В настоящем исследовании эти измерения не проводились, однако снижение уровня АД достоверно коррелировало со снижением уровня глюкозы. В то же время нельзя исключить наличия другого, отличного от симпатолитического, механизма действия РДН — действительно, в ряде исследований корреляции изменений активности СНС и клинических параметров после РДН обнаружено не было [15, 27].

Следующее ограничение исследования связано с потенциальным влиянием антигипертензивных препаратов на показатели углеводного обмена. Как известно, изменение дозы антигипертензивных препаратов может влиять на чувствительность к инсулину (например,  $\beta$ -адреноблокаторов, диуре-

тиков, иАПФ) [31]. В некоторых случаях в ходе настоящего исследования была проведена коррекция лекарственной терапии, при этом лабораторный контроль приверженности пациентов к лечению отсутствовал, что могло повлиять на результаты.

Не менее важным в исследовании является правильный выбор метода оценки результатов, в данном исследовании уровень ИР определяли с использованием индекса НОМА-IR. Наиболее точным методом, признанным "золотым стандартом" оценки ИР, является эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Результаты, получаемые при выполнении этого теста, достоверны и воспроизводимы как при СД, так и у здоровых людей. К сожалению, этот метод отличается достаточной трудоемкостью в исполнении и высокой стоимостью реализации. В качестве альтернативных методов определения ИР в исследованиях используются не прямые способы с расчетом т.н. математических индексов, основанных на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе перорального глюкозотолерантного теста. В ранее описанных исследованиях, посвященных изучению влияния РДН на метаболизм глюкозы, как и в настоящем исследовании, был применен индекс НОМА-IR. Ограничения использования данного метода связаны с достаточно большим индивидуальным разбросом данных. На основании его результатов не рекомендуется принимать решение о назначении сахароснижающей терапии, но для динамического наблюдения он крайне удобен и релевантен. В исследовании Grassi G, et al., уровень ИР, определенный с помощью индекса НОМА-IR, коррелировал с результатами эугликемического гиперинсулинемического клэмпа и был

связан с повышенной активностью СНС, подтвержденной данными микронейрографии [32].

## Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что селективная многофокусная радиочастотная абляция почечных симпатических нервов с использованием многополюсного электрода, помимо антигипертензивного эффекта, положительно влияет на метаболизм глюкозы (уменьшается уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и степень ИР) у пациентов с неконтролируемой АГ и СД 2 типа. Впервые в рандомизированном исследовании продемонстрировано изменение параметров липидного обмена (повышение уровня ХС ЛВП и снижение уровня ТГ), наблюдаемое после вмешательства. Характер данного исследования не позволяет объяснить причины плеiotропных эффектов РДН исключительно ее симпатолитическим действием; существуют предположения, что само снижение АД или любое изменение антигипертензивной терапии, не отраженное в протоколе исследования, может влиять на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину.

Вместе с тем, полученные данные значительно дополняют концепцию о том, что активация СНС лежит в основе возникновения связанных между собой АГ и СД, и вселяют надежду на то, с помощью РДН возможно, одновременно воздействуя на оба фактора, значительно снизить сердечно-сосудистый риск.

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

## Литература/References

1. Castro TY, Katholi RE. Novel treatment approaches in hypertensive type 2 diabetic patients. *World J Diabetes*. 2014;5:536-45. doi:10.4239/wjdv5.i4.536.
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294.
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:311-21. doi:10.1016/j.diabetes.2011.10.029.
4. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. 2009;54:1195-201. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.
5. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77:75-197. doi:10.1152/physrev.1997.77.1.75.
6. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, et al. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1389-93. doi:10.1136/bmj.322.7299.1389.
7. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
8. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
9. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012;126(25):2976-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880.
10. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
11. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123:1940-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.

12. Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58:559-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
13. Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens*. 2011;29:991-6. doi:10.1097/HJH.0b013e328344db3a.
14. Grassi G. Renal denervation in cardiometabolic disease: concepts, achievements and perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:77-83. doi:10.1016/j.numecd.2012.09.004.
15. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, et al. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011;123:209-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971580.
16. Chen W, Chang Y, He L, et al. Effect of renal sympathetic denervation on hepatic glucose metabolism and blood pressure in a rat model of insulin resistance. *J Hypertens*. 2016;34:2465-74. doi:10.1097/HJH.0000000000001087.
17. Iyer MS, Bergman RN, Korman JE, et al. Renal denervation reverses hepatic insulin resistance induced by high-fat diet. *Diabetes*. 2016;65:3453-63. doi:10.2337/db16-0698.
18. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X.
19. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
20. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097-101. doi:10.1161/01.CIR.0000103123.66264.FE.
21. Yakubu-Madus FE, Johnson WT, Zimmerman KM, et al. Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:1093-100. doi:10.2337/diabetes.48.5.1093.
22. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, et al. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48:787-96. doi:10.1161/01.HYP.0000242642.42177.49.
23. Prichard BN, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press*. 2002;11:166-72. doi:10.1080/080370502760050403.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
25. Hall JL, Matter CM, Wang X, Gibbons GH. Hyperglycemia inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis through a protein kinase C-dependent pathway. *Circ Res*. 2000;87:574-80. doi:10.1161/01.res.87.7.574.
26. Gerstein HC. More insights on the dysglycaemia-cardiovascular connection. *Lancet*. 2010;375:2195-6. doi:10.1016/S0140-6736(10)60973-7.
27. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome: the DREAMS study. *Hypertension*. 2015;65:751-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04798.
28. Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Refractory and Resistant Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Different Response to Renal Denervation. *Kardiologiya*. 2021;61(2):54-61. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. *Кардиология*. 2021;61(2):54-61. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1102.
29. Zhang Z, Liu K, Xiao S, et al. Effects of catheter-based renal denervation on glycemic control and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(5):603-14. doi:10.1007/s00592-020-01659-6.
30. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, et al. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):207-25. doi:10.1038/s41574-019-0165-y.
31. Cooper-DeHoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular therapies and associated glucose homeostasis: implications across the dysglycemia continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:S28-34. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.037.
32. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22:2363-9. doi:10.1097/00004872-200412000-00019.

# Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий

Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.

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

**Цель.** Определить частоту тромбоза левого предсердия (ЛП) и/или ушка ЛП (уЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) (нФП) или трепетанием предсердий (ТП) по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед плановой катетерной аблацией (КА) или кардиоверсией (КВ) и охарактеризовать предикторы тромбоза ЛП/уЛП среди показателей, легко доступных в повседневной практике врачей-кардиологов и врачей-терапевтов.

**Материал и методы.** В ретроспективном одноцентровом исследовании, выполненном методом "случай-контроль", проанализированы истории болезни 1994 больных с нФП или ТП за период 2014-2019 гг., которым была выполнена ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ. Тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 33 (1,6%) из них. Для группы сравнения случайным образом отобраны 167 пациентов без тромбоза ЛП/уЛП. В качестве потенциальных предикторов наличия тромба в ЛП/уЛП анализировались демографические, анамнестические и клинические показатели, данные трансторакальной эхокардиографии и результаты лабораторного обследования.

**Результаты.** Пациенты с тромбом ЛП/уЛП были старше, средний возраст  $64,8 \pm 1,6$  vs  $59,4 \pm 10,8$  ( $p=0,01$ ), чаще имели персистирующую или длительную персистирующую формы аритмии, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, увеличенный размер ЛП, более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и расчетную скорость клубочковой фильтрации, а также более выраженные симптомы по модифицированной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) и более высокую сумму баллов по шкале оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП — CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) (медиана 4,0 vs 2,0;  $p=0,0001$ ). Пероральные антикоагулянты принимали 88% больных, статистически значимых различий по наличию и составу антикоагулянтной терапии между группами не было. Независимыми предикторами тромбоза в ЛП/уЛП оказались функциональный класс (ФК) по модифицированной шкале EHRA (отношение шансов (ОШ) 5,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,98-14,96;  $p=0,001$ ) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,95;  $p=0,002$ ). Для 3-4 ФК по модифицированной

шкале EHRA ОШ составило 5,1; 95% ДИ: 2,3-11,4 ( $p<0,0001$ ), для ФВ ЛЖ  $<48\%$  — 7,4; 95% ДИ: 1,2-46,7 ( $p=0,03$ ). Для 3-4 ФК по модифицированной шкале EHRA чувствительность в отношении тромба в ЛП/уЛП составляла 93,7%, специфичность 71,9%, предсказательная ценность положительного результата 50,0%, предсказательная ценность отрицательного результата 87,6%; для ФВ ЛЖ  $<48\%$  — 66,7, 32,3, 31,9 и 91,6%, соответственно.

**Заключение.** В изученной группе больных с нФП или ТП, без выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, большинство из которых получали пероральные антикоагулянты, тромбоз в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ перед плановой КА или КВ выявлен в 1,6% случаев. Среди показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике, независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП оказались выраженность симптомов аритмии, оцененная по модифицированной шкале EHRA, и более низкая ФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз левого предсердия, тромбоз ушка левого предсердия, предикторы, катетерная аблация, кардиоверсия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 14/10-2022

Рецензия получена 03/11-2022

Принята к публикации 07/11-2022



**Для цитирования:** Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3443. doi:10.15829/1728-8800-2022-3443. EDN TTQCLS

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zaigraevivan2002@yandex.ru

[Заиграев И. А.\* — м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2581-3051, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Базаева Е. В. — к.м.н., н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-5405-5459].

## Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter

Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V.

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

**Aim.** To determine the incidence of left atrial (LA) and/or LA appendage (LAA) thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) (NAF) or atrial flutter (AFL) on transesophageal echocardiography (TEE) before elective catheter ablation (CA) or cardioversion (CV) and characterize the predictors of LA/LAA thrombosis among the indicators available in the routine practice of cardiologists and general practitioners.

**Material and methods.** In this retrospective, single-center, case-control study, the medical records of 1994 patients with NAF or AFL for the period 2014-2019, who underwent TEE before CA or elective CV, were analyzed. A thrombus in the LA/LAA was detected in 33 (1,6%) of them. For the comparison group, 167 patients were randomly selected without LA/LAA thrombosis. Demographic, anamnestic and clinical parameters, transthoracic echocardiography data, and laboratory results were analyzed as potential predictors of LA/LAA thrombosis.

**Results.** Patients with LA/LAA thrombosis were older (mean age, 64,8±1,6 vs 59,4±10,8 (p=0,01), more often had persistent or long-standing persistent AF, hypertension, heart failure, enlarged LA, lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and estimated glomerular filtration rate, as well as more severe symptoms according to the modified European Heart Rhythm Association (EHRA) score and a higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (median, 4,0 vs 2,0; p=0,0001). Oral anticoagulants were taken by 88% of patients; there were no significant differences in the presence and composition of anticoagulant therapy between the groups. Functional class (FC) according to the modified EHRA score (odds ratio (OR), 5,4; 95% confidence interval (CI): 1,98-14,96; p=0,001) and LVEF were independent predictors of LA/LAA thrombosis (OR, 0,87; 95% CI: 0,80-0,95; p=0,002). For EHRA class 3-4, the OR was 5,1; 95% CI: 2,3-11,4 (p<0,0001), for LVEF <48% — 7,4; 95% CI: 1,2-46,7 (p=0,03). For EHRA class 3-4, the sensitivity for LA/LAA thrombosis was 93,7%, specificity — 71,9%, positive predictive value —

50,0%, negative predictive value — 87,6%; for LVEF <48% — 66,7, 32,3, 31,9 and 91,6%, respectively.

**Conclusion.** In the studied group of patients with NAF or AFL, without severe structural heart disease and severe concomitant diseases, most of whom received oral anticoagulants, LA/LAA thrombosis at TEE before elective CA or CV was detected in 1,6% of cases. Among the indicators available in routine medical practice, the severity of arrhythmia symptoms, assessed by the modified EHRA score, and lower LVEF were independent predictors of LA/LAA thrombosis.

**Keywords:** atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, left atrial thrombosis, left atrial appendage thrombosis, predictors, catheter ablation, cardioversion.

**Relationships and Activities:** none.

Zaigraev I. A.\* ORCID: 0000-0003-2581-3051, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bazaeva E. V. ORCID: 0000-0002-5405-5459.

\*Corresponding author: zaigraevivan2002@yandex.ru

**Received:** 14/10-2022

**Revision Received:** 03/11-2022

**Accepted:** 07/11-2022

**For citation:** Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V. Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3443. doi:10.15829/1728-8800-2022-3443. EDN TTQCLS

ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, нФП — неклапанная фибрилляция предсердий, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП), EHRA — European Heart Rhythm Association, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

## Введение

Последнее десятилетие характеризуется значительными успехами в первичной профилактике кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у больных с так называемой "неклапанной" фибрилляцией предсердий (ФП) (нФП). Пероральные антикоагулянты позволяют уменьшить риск инсульта при нФП на 65-80% [1, 2]. Тем не менее частота КЭИ и периферических тромбоэмболий на фоне использования антикоагулянтов остается достаточно высокой и по данным рандомизированных клинических исследований составляет 1,11-2,4% в год [3]. Это может указывать на роль сохраняющегося тромбообразования в левых отделах сердца на фоне приема антикоагулянтов у части больных [4]. Основным источником эмбологенных тромбов при нФП (>90% случаев) является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [5]. В среднем, часто-

та тромбоза ЛП/уЛП у больных с ФП составляет ~3%, несмотря на использование антикоагулянтов [6]. Больные с тромбом в ЛП/уЛП имеют высокий риск кардиоэмболических осложнений. По данным Bernhardt P, et al. в ~44% случаев тромботические образования в ЛП не исчезали через 1 год антитромботического лечения, а через 3 года сохранялись у 28% больных. При этом по результатам магнитно-резонансной томографии церебральные тромбоэмболии выявлялись в 16 и 40% случаев через 1 и 3 года наблюдения, соответственно [7, 8].

Чувствительность и специфичность современных методов выявления тромбоза ЛП/уЛП — Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), магнитно-резонансная томография сердца, компьютерная томография сердца с контрастированием — достаточно высока и составляет, в среднем, 93-100% [9]. Однако у данных методов имеются не-

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

- Тромбоз левого предсердия и/или его ушка (ЛП/уЛП) — основной источник эмболии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).
- Тромбоз ЛП/уЛП не может быть выявлен при обычном обследовании у больных с неклапанной ФП.
- Оптимальные подходы к прогнозированию тромбоза ЛП/уЛП до проведения инструментальных методов обследования в настоящее время не определены.

**Что добавляют предметы исследования?**

- В исследовании показана частота тромбоза ЛП/уЛП среди больных с неклапанной ФП перед катетерной аблацией/кардиоверсией. Прием антикоагулянтов не являлся решающим фактором прогнозирования ЛП/уЛП. Определены независимые предикторы тромбоза ЛП/уЛП среди показателей, легко доступных в практике любого врача (фракция выброса левого желудочка, функциональный класс по модифицированной шкале EHRA), не требующие специальной подготовки для их интерпретации.

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

- Thrombosis of the left atrium and/or its appendage (LA/LAA) is the main source of embolism in patients with atrial fibrillation (AF).
- LA/LAA thrombosis cannot be detected on routine examination in patients with non-valvular AF.
- Optimal approaches to predicting LA/LAA thrombosis prior to echocardiography have not yet been determined.

**What might this study add?**

- The study showed the incidence of LA/LAA thrombosis among patients with non-valvular AF before catheter ablation/cardioversion. The intake of anti-coagulants was not a decisive factor in predicting LA/LAA thrombosis. Independent predictors of LA/LAA thrombosis were determined among the available indicators (left ventricular ejection fraction, modified EHRA functional class), which do not require special training for their interpretation.

достатки, среди которых: оператор-зависимость, малоинвазивность, низкая доступность в ночное время и выходные дни, редкая возможность проведения в амбулаторном звене, необходимость в седации, дороговизна [9-11]. Очевидно, что выполнить эти диагностические обследования у каждого больного с нФП не представляется возможным. Поэтому целесообразен поиск достаточно простых и широкодоступных способов выявления больных с высоким риском тромбоза ЛП/уЛП, нуждающихся в дообследовании и, при необходимости, в коррекции антикоагулянтной терапии.

В настоящем исследовании оценены возможности прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП, госпитализированных для катетерной аблации (КА) или кардиоверсии (КВ), с учетом клинических, инструментальных и лабораторных данных, доступных в повседневной работе врачей-кардиологов и врачей-терапевтов.

**Материал и методы**

В одноцентровом ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 1994 пациентов с нФП или трепетанием предсердий (ТП), поступивших в "..." с апреля 2014 по декабрь 2019гг для проведения КА или плановой КВ. Во всех случаях ФП или ТП были документированы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) (отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярные R-R интервалы, если нет нарушения атрио-вентрикулярной проводимости на стандартной 12-ка-

нальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ  $\geq 30$  сек) или при холтеровском мониторировании ЭКГ в ближайший 1 мес. до обращения в центр. Всем больным перед манипуляцией проводилась ЧПЭхоКГ для исключения тромба в ЛП/уЛП.

В исследование не включали больных с механическими протезами клапанов сердца, умеренным или тяжелым митральным стенозом, выраженными электролитными нарушениями, декомпенсацией сердечной недостаточности, выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями щитовидной железы, острыми воспалительными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, терминальной стадией хронической болезни почек.

Контрольная группа формировалась с использованием генератора случайных чисел из оставшихся больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ.

Работа была одобрена независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

**Статистический анализ**

При статистической обработке данных использовали пакет программы SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовали тесты Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных переменных с нормальным распределением представлялись как  $M \pm SD$ , при их сравнении использовали t-тест Стьюдента для двух несвязанных выборок. Если распределение непрерывных переменных

не соответствовало нормальному, их значения представляли в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75), а для сравнения применяли непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни.

Для поиска предикторов тромбоза ЛП/уЛП использовали метод бинарной логистической регрессии. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% границы доверительного интервала (ДИ) и значение критерия статистической значимости. В многофакторный анализ включали переменные со значением критерия статистической значимости при однофакторном анализе  $<0,1$  или

связанные с изучаемым исходом по данным предшествующих исследований, данные о которых были известны как минимум для 80% наблюдений в обеих группах. Многофакторный регрессионный анализ выполняли пошаговым методом.

Для выявления отрезных точек непрерывных переменных использовали анализ характеристической кривой с последующим расчетом чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов для прогностически неблагоприятных значений показателей.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование, и сопоставление групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП перед КА или плановой КВ

	Общая группа (n=200)	Тромб в ЛП/уЛП (n=33)	Нет тромба в ЛП/уЛП (n=167)	p
<b>Демографические показатели</b>				
Мужчины	110 (55,0%)	14 (42,0%)	96 (57,0%)	0,224
Возраст, лет	60,3±10,9	64,8±10,6	59,4±10,8	0,01
Масса тела, кг	84,0 (75,0-94,0)	85,0 (77,0-94,0)	83,0 (74,0-94,8)	0,668
Рост, м	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	0,079
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (26,6-28,7)	29,8 (26,3-33,9)	28,5 (25,3-31,1)	0,076
Окружность талии, см	92,0 (85,0-104,0)	105,0 (92,0-110,0)	90,0 (84,0-102,0)	0,012
Площадь поверхности тела, см <sup>2</sup>	1,9 (1,8-2,2)	1,96 (1,9-2,2)	1,98 (1,8-2,2)	0,920
Планируемая КА	172 (84,0%)	27 (82,0%)	145 (87,0%)	0,440
Планируемая КВ	28 (16,0%)	6 (18,0%)	22 (13,0%)	0,303
<b>Особенности аритмии</b>				
Длительность ФП/ТП, лет	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (2,0-10,0)	4,5 (2,0-7,0)	0,74
ФП	175 (87,5%)	30 (91,0%)	145 (87,0%)	0,719
ТП	25 (12,5%)	3 (9,0%)	13 (13,0%)	0,32
Пароксизмальная ФП/ТП	132 (66,0%)	10 (30,3%)	122 (73,1%)	<0,0001
Персистирующая ФП/ТП	58 (29,0%)	17 (51,5%)	41 (24,5%)	0,029
Длительно персистирующая ФП/ТП	10 (5,0%)	6 (18,2%)	4 (2,3%)	<0,0001
ФП/ТП при поступлении	107 (53,5%)	26 (79,0%)	81 (48,0%)	0,018
Число пароксизмов за последние 6 мес.	2,0 (1,0-6,0)	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,021
<b>ФК по модифицированной шкале EHRA</b>				
1	13 (6,5%)	1 (3,0%)	12 (7,0%)	0,618
2a	49 (24,5%)	0 (0%)	49 (29,7%)	<0,0001
2b	69 (34,5%)	10 (30,4%)	59 (35,3%)	0,579
3	66 (33,0%)	21 (63,6%)	45 (27,0%)	0,0001
4	3 (1,5%)	1 (3,0%)	2 (1,0%)	0,994
3 и 4	69 (34,5%)	22 (66,6%)	47 (28,1%)	<0,0001
<b>Данные анамнеза</b>				
Артериальная гипертензия	166 (83,0%)	32 (97,0%)	134 (80,2%)	0,019
ХСН	68 (34,0%)	26 (78,7%)	42 (25,1%)	<0,0001
НУНА I ФК	10 (5,0%)	1 (4,0%)	9 (21,0%)	0,89
НУНА II ФК	45 (22,5%)	15 (57,6%)	30 (71,0%)	0,001
НУНА III ФК	13 (6,5%)	10 (38,4%)	3 (8,0%)	0,0001
Инфаркт миокарда	15 (7,5%)	5 (15,0%)	10 (6,0%)	0,143
Стенокардия	17 (8,5%)	5 (15,0%)	12 (7,0%)	0,247
Выполненная коронарная ангиография	50 (25,0%)	10 (30,3%)	40 (24,0%)	0,441
Среди них стеноз коронарных артерий >50%	12 (6,0%)	5 (50,0%)	7 (17,5%)	0,082
ЧКВ	9 (4,5%)	3 (9,0%)	6 (4,0%)	0,283
Катетерная абляция ФП	33 (16,5%)	3 (6,0%)	30 (18,0%)	0,282
Сахарный диабет	26 (13,0%)	7 (21,2%)	19 (11,4%)	0,137
Инсульт	22 (11,0%)	7 (21,2%)	15 (9,0%)	0,047

Таблица 1. Продолжение

	Общая группа (n=200)	Тромб в ЛП/уЛП (n=33)	Нет тромба в ЛП/уЛП (n=167)	p
Данные трансторакальной эхокардиографии				
Размер ЛП в парастернальной позиции, см	4,2±0,59	4,8±0,6	4,1 ±0,5	0,0001
Горизонтальный размер ЛП, см	4,50 (4,10-4,80)	4,9 (4,6-5,3)	4,3 (4,0-4,7)	0,0001
Вертикальный размер ЛП, см	6,0 (5,50-6,50)	6,8 (6,3-7,1)	5,7 (5,3-6,2)	0,0001
Объем ЛП, мл	61,3 (46,9-76,8)	83,4 (67,1-101,9)	55,9 (42,8-68,9)	<0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	30,5 (23,3-36,9)	38,6 (33,5-51,4)	26,7 (21,3-33,9)	<0,0001
КСР ЛЖ, см	3,4±0,6	3,7±0,7	3,4±0,6	0,009
КДР ЛЖ, см	5,0 (4,8-5,3)	5,0 (4,7-5,5)	5,0 (4,8-5,3)	0,648
ФВ ЛЖ%	61,0 (58,0-65,0)	56,0 (48,0-62,0)	62,0 (59,0-66,0)	<0,0001
ФВ ЛЖ <40%	6 (3,0%)	4 (13,0%)	2 (1,3%)	0,005
ФВ ЛЖ <50%	21 (10,5%)	10 (32,0%)	11 (7,0%)	0,0001
ММЛЖ, г	209,2±52,7	216±50,0	207,8±53,0	0,42
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	104,3±24,9	110,8±28,8	103,1±23,8	0,197
Нарушения локальной сократимости ЛЖ	25 (12,5%)	10 (32,2%)	15 (9,4%)	0,002
Митральная регургитация 1 ст.	32 (16,0%)	8 (36,0%)	24 (32,0%)	0,158
Митральная регургитация 2 ст.	57 (28,5%)	9 (41,0%)	48 (63,0%)	0,86
Митральная регургитация 3 ст.	9 (4,5%)	5 (23,0%)	4 (5,0%)	0,006
Трикуспидальная регургитация, 1 ст.	45 (22,5%)	9 (39,0%)	36 (56,0%)	0,472
Трикуспидальная регургитация, 2 ст.	35 (17,5%)	9 (39,0%)	26 (40,0%)	0,106
Трикуспидальная регургитация, 3 ст.	7 (2,5%)	5 (22,0%)	2 (4,0%)	0,041
Лабораторные показатели				
Креатинин, мкмоль/л	85,0 (74,0-99,0)	92,5 (81,3-110,0)	84,0 (73,0-96,0)	0,006
рСКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,7±18,2	64,5±21,1	78,0±16,7	<0,0001
НЛС	2,6 (1,8-3,6)	2,92 (1,8-3,6)	3,2 (1,9-3,7)	0,462
RDW	13,5 (13,0-14,3)	13,8 (13,1-15,2)	13,7 (13,0-14,2)	0,116
MCV, мкм	87,7 (84,8-91,4)	88,7 (87,0-90,9)	87,6 (84,8-91,6)	0,451
Группа крови				
О	57 (32,0%)	5 (25,0%)	52 (33,0%)	0,063
АО	75 (42,0%)	9 (45,0%)	66 (42,0%)	0,184
ВО	28 (16,0%)	3 (15,0%)	25 (16,0%)	0,539
АВ	18 (10,0%)	3 (15,0%)	15 (9,0%)	0,99
Холестерин и мочевая кислота				
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (3,9-5,9)	4,1 (3,8-4,7)	4,9 (4,0-6,1)	0,017
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 (2,1-3,4)	2,5 (2,1-2,9)	3,0 (2,1-3,5)	0,09
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,1-1,5)	0,001
Мочевая кислота, мг/дл	6,6±1,8	7,4±1,6	6,2±1,7	0,004
Прием антикоагулянтов до ЧПЭхоКГ				
Прием антикоагулянтов	176 (88,0%)	26 (79,0%)	150 (90,0%)	0,136
Варфарин	32 (16,0%)	7 (27,0%)	25 (17,0%)	0,37
Апиксабан	36 (18,0%)	3 (12,0%)	33 (22,0%)	0,15
Ривароксабан	93 (46,5%)	15 (58,0%)	78 (52,0%)	0,89
Дабигатран	14 (7,0%)	1 (3,0%)	13 (8,4%)	0,54
НМГ	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,66
Лекарственная терапия				
Антикоагулянты	176 (88,0%)	26 (79,0%)	150 (90,0%)	0,136
β-адреноблокаторы	101 (50,5%)	25 (76,0%)	76 (46,0%)	0,001
Статины	64 (32,0%)	16 (48,0%)	48 (29,0%)	0,026
Диуретики	61 (30,5%)	20 (61,0%)	41 (25,0%)	<0,0001
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc				
Сумма баллов	2,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,5-5,5)	2,0 (1,0-3,0)	0,0001
0-1 балла у мужчин или 1-2 балла у женщин	111 (55,5%)	8 (24,2%)	103 (61,7%)	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75), M±SD или n (%). ИМТ — индекс массы тела, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, НЛС — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, ХС — холестерин, RDW — ширина распределения эритроцитов, MCV — средний объем эритроцитов, О — первая группа крови, АО — вторая группа крови, ВО — третья группа крови, АВ — четвертая группа крови, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, ТП — трепетание предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, EHRA — European Heart Rhythm Association, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Таблица 2

Предикторы тромбоза ЛП/уЛП перед плановой КА или плановой КВ у больных с нФП/ТП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,05 (1,01-1,09)	0,011		
Пароксизмальная ФП	0,16 (0,07-0,36)	<0,0001		
Персистирующая ФП	3,27 (1,514-7,04)	0,003		
Постоянная ФП	9,06 (2,39-34,21)	0,001		
ФП при поступлении	4,55 (1,78-11,64)	0,002		
ФК ФП по модифицированной шкале EHRA	3,05 (1,77-5,25)	<0,0001	5,4 (1,98-14,96)	0,001
Артериальная гипертензия	7,88 (1,04-59,79)	0,046		
ХСН	10,97 (4,44-27,11)	<0,0001		
Инсульт в анамнезе	2,73 (1,02-7,33)	0,047		
Размер ЛП, парастернальная позиция, см	8,36 (3,38-20,68)	<0,0001		
КСР ЛЖ, см	2,36 (1,31-4,27)	0,004		
ФВ ЛЖ, %	0,92 (0,88-0,96)	<0,0001	0,87 (0,80-0,95)	0,002
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	4,60 (1,83-11,57)	0,001		
Креатинин, мкмоль/л	1,03 (1,01-1,05)	0,004		
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,96 (0,93-0,98)	<0,0001		
Общий ХС, ммоль/л	0,69 (0,49-0,99)	0,042		
ХС ЛВП, ммоль/л	0,07 (0,01-0,44)	0,004		
Прием β-адреноблокатора	3,74 (1,59-8,78)	0,002		
Прием диуретика	4,65 (2,13-10,18)	<0,0001		
Прием статина	2,33 (1,09-4,99)	0,029		
Сумма баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC	1,65 (1,33-2,05)	<0,0001		
1 балл у мужчин или 2 балла по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsC у женщин (по сравнению с большей суммой баллов)	0,21 (0,09-0,49)	<0,0001		

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП), EHRA — European Heart Rhythm Association.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

Тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 33 (1,6%) из 1994 проанализированных больных. В контрольную группу больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ отобраны 167 больных.

Характеристика больных, включенных в исследование, а также сравнение групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП представлены в таблице 1.

Средний возраст больных составил  $60,3 \pm 10,9$  лет, 55% были мужчинами. Медиана длительности ФП/ТП составила 4 года, пароксизмальная форма отмечена в 66% случаев. В целом аритмия была малосимптомной, 3-4 функциональные классы (ФК) по модифицированной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) отмечались у 34,5% больных. Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипертензии (83%) и указаний на ХСН в анамнезе (34%, в основном II ФК по NYHA — New-York Heart Association), в то вре-

мя как другие значимые сопутствующие заболевания отмечались существенно реже. Медиана общей фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляла 61%, доля больных с ФВ ЛЖ  $< 40\%$  — всего 3% (6 человек). Преобладали пациенты с ФП (87,5%) и пациенты, госпитализированные для КА (84,0%).

Больные с тромбом ЛП/уЛП были старше —  $64,8 \pm 10,6$  vs  $59,4 \pm 10,8$  лет. У них чаще имели место персистирующая и длительно персистирующая формы аритмии, наличие гипертонической болезни, ХСН, перенесенного в анамнезе инсульта, нарушения локальной сократимости ЛЖ, а также симптоматическая аритмия согласно модифицированной шкале EHRA. По данным трансторакальной эхокардиографии больные с тромбом в ЛП/уЛП имели больший переднезадний размер ЛП и конечно-систолический размер ЛЖ, а также более низкую ФВ ЛЖ. У больных с тромбозом ЛП/уЛП была ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, и более высокие — мочевого кислоты.

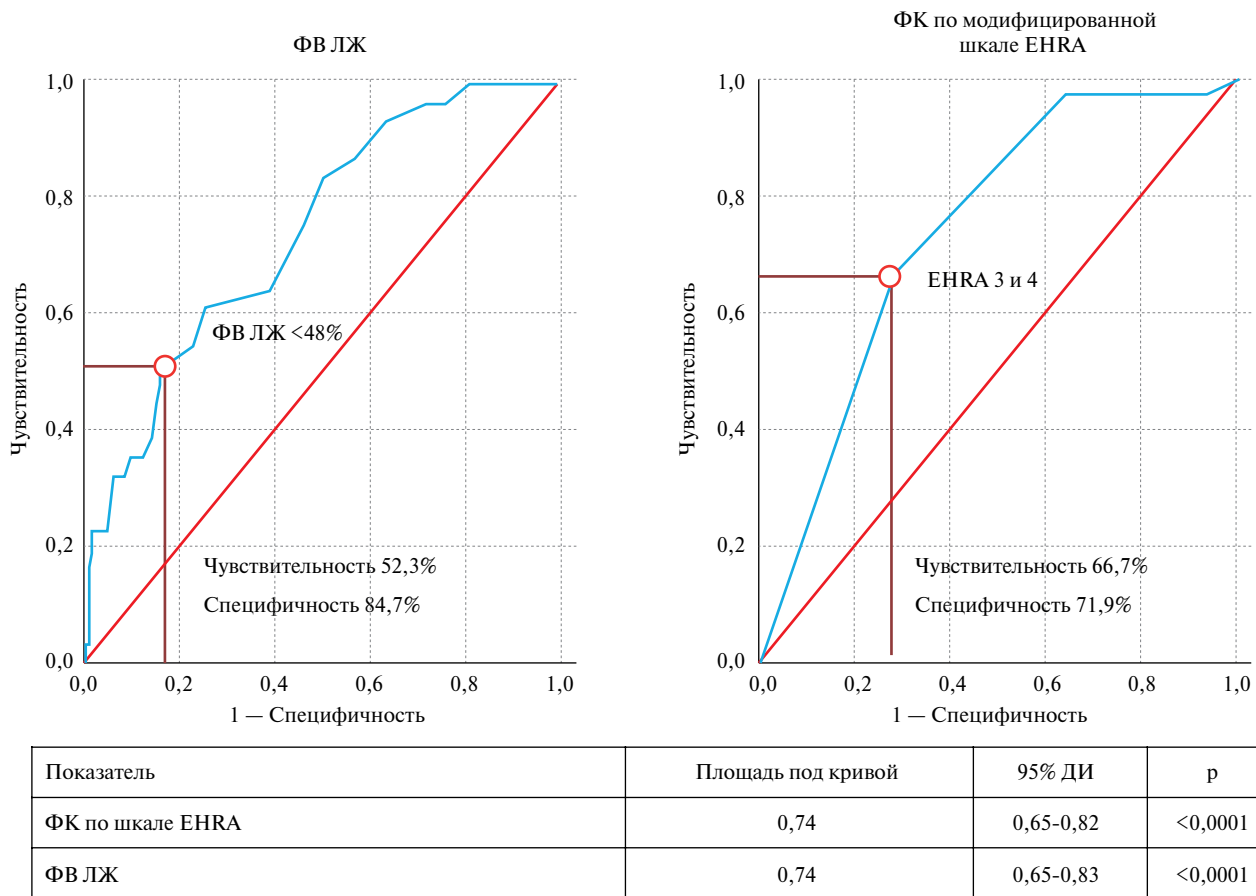


Рис. 1 Площадь под характеристической кривой и отрезные точки для независимых предикторов тромбоза ЛП/уЛП перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, EHRA — European Heart Rhythm Association.

В группе больных с тромбом ЛП/уЛП чаще использовались  $\beta$ -адреноблокаторы, статины и диуретики. При этом по частоте приема антикоагулянтов статистически значимых различий между группами не было — 79% в группе больных с тромбом в ЛП/уЛП и 90% среди больных без тромба у ЛП/уЛП ( $p=0,136$ ). Сумма баллов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category) была выше у больных с тромбом ЛП/уЛП (медианы 4,0 и 2,0, соответственно;  $p=0,0001$ ). По долям больных с ФП и ТП, а также госпитализированных для плановой КА или КВ статистически значимых различий между группами не было.

Независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП оказались только ФК по модифицированной шкале EHRA (ОШ 5,4; 95% ДИ: 1,98-14,96;  $p=0,001$ ) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,80-0,95;  $p=0,002$ ) (таблица 2). Площадь под характеристической кривой для суммы баллов по шкале EHRA составила 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,82;  $p<0,0001$ ), для ФВ ЛЖ 0,74 (95% ДИ: 0,65-0,83;  $p<0,0001$ ) (рисунок 1).

ОШ для наличия тромба в ЛП/уЛП при наличии 3 или 4 ФК по модифицированной шкале EHRA составило 5,1 (95% ДИ: 2,3-11,4,  $p<0,0001$ ), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 66,7, 71,9, 32, 92%, соответственно. Для ФВ ЛЖ <48% ОШ для наличия тромба в ЛП/уЛП составило 7,4 (95% ДИ: 1,2-46,7;  $p=0,03$ ), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 52,3, 84,7, 50, 80%, соответственно.

## Обсуждение

Частота выявления тромбоза ЛП/уЛП в настоящем исследовании оказалась низкой (1,6%). Такой результат представляется ожидаемым, поскольку основную долю участников составили больные с нФП или ТП, госпитализированные для КА, которые, как правило, не имеют выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. На это указывает и общая характеристика изученных больных, и небольшая сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Определенную роль

могло сыграть и частое использование пероральных антикоагулянтов (у 88% больных).

Сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, как и другие известные ранее факторы риска, были ожидаемо связаны с наличием тромба в ЛП/уЛП. При этом статистически значимых различий по частоте ФП или ТП, госпитализации для плановой КА или КВ не было. Соответственно представляется, что включение в исследование больных не только с ФП, но и с ТП и больных не только перед КА, но и перед плановой КВ, не оказало заметного влияния на полученный результат. Парадоксальным кажется отсутствие существенных различий между группами с наличием и отсутствием тромбоза ЛП/уЛП по долям больных, принимающих антикоагулянты. При этом статистически значимых различий по сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc между получавшими и не получавшими антикоагулянты не было: Me (Q25-Q75) 2,0 (1,0-4,0) в подгруппе получавших антикоагулянты и 2,5 (1,0-4,0) у не получавших;  $p=0,71$ ). Однако из-за малого числа наблюдений все эти находки следует интерпретировать с осторожностью.

Независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП в изученной группе больных оказались только более высокий ФК по модифицированной шкале EHRA и более низкая ФВ ЛЖ (согласно найденной отрезной точке <48%). С учетом малого числа больных с ФВ ЛЖ <40% (6 из 21 с ФВ ЛЖ <50%) очевидно, что речь идет преимущественно об умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Хотя нФП часто сочетается с наличием ХСН и сниженной ФВ ЛЖ; данные о связи ФВ ЛЖ с наличием тромба в ЛП/уЛП противоречивы. Так, у 1658 пациентов при ЧПЭхоКГ перед КА тромбоз в ЛП/уЛП, как и в настоящем исследовании, выявлялся крайне редко (в 1% случаев) и его независимым предиктором была ФВ ЛЖ <30% (ОШ 8,32;  $p=0,011$ ) [12]. С другой стороны, при ЧПЭхоКГ перед КВ у 524 пациентов с персистирующей нФП, не получавших антикоагулянты, при более высокой частоте выявления тромба в уЛП (14,7%) ФВ ЛЖ <40% была предиктором наличия тромба в уЛП при однофакторном регрессионном анализе, однако эта связь утрачивалась в многофакторной модели, и наиболее информативным оказался уровень в крови мозгового натрийуретического пептида [13]. Наряду с этим при ЧПЭхоКГ перед КА у 543 больных с нФП, получающих варфарин, частота выявления тромба в уЛП составляла 6,4% и среди его независимых предикторов наряду с увеличенным объемом ЛП и повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида была более высокая ФВ ЛЖ — до 56% (ОШ 4,88, 95% ДИ: 2,20-10,81;  $p<0,001$ ). Очевидно, все эти несоответствия могут быть обусловлены как разнородностью изученных выборок, так разли-

чиями в составе анализируемых потенциальных факторов риска [14].

Связь ФК ФП по модифицированной шкале EHRA с тромбозом ЛП/уЛП при нФП была продемонстрирована впервые. Разделение 2-го ФК на 2а и 2б позволяет судить о влиянии/не влиянии симптомов ФП на качество жизни больных и может служить показанием к проведению КА или КВ [15]. В данном исследовании малосимптомные формы аритмии (классы 1 и 2а по модифицированной шкале EHRA) преобладали в группе больных без тромба в ЛП/уЛП, а 3 класс доминировал среди больных с тромбом ЛП/уЛП. Различия между группами с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП по числу больных с классом 2б по модифицированной шкале EHRA не были статистически значимыми, а число больных с 4 ФК было слишком мало для выявления каких-либо закономерностей. Поэтому для последующего анализа больные с 3 и 4 ФК были объединены. В итоге, выраженные симптомы, связанные с аритмией, имели 2/3 больных с тромбом в ЛП/уЛП vs 28,1% больных без тромбоза ЛП/уЛП ( $p<0,0001$ ), что соответствует ОШ 5,1; 95% ДИ: 2,3-11,4 ( $p<0,0001$ ).

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование было ретроспективным, одноцентровым, необходимый для анализа материал извлекался из медицинской документации.

В целом были изучены больные без тяжелых сопутствующих заболеваний, обследованные перед плановой госпитализацией. Медиана суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у включенных в анализ составляла 2,0 и 55,5% из них имели низкий риск кардиоэмболических осложнений (0-1 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин и 1-2 балла у женщин). Соответственно, полученный результат нельзя распространять на более тяжелые контингенты больных с ФП или ТП.

В настоящем исследовании изучались показатели, доступные в повседневной врачебной практике. Возможно, что при большем числе характеристик, включающих, в частности, показатели ЧПЭхоКГ и различные биохимические маркеры, итоговый набор независимых предикторов и точность прогнозирования оказались бы иными. Однако не менее важно, чтобы предлагаемые подходы были не только наиболее информативны, но и легко реализуемы.

Число больных с тромбом в ЛП/уЛП оказалось небольшим (33 случая), контрольная группа из 167 больных была сформирована с помощью случайного отбора из крупной выборки (1961 человек). Несмотря на малое число изученных больных с наличием тромба в ЛП/уЛП, оказались сопряжены факторы, значение которых подтверждено в многочисленных предшествующих исследованиях, в т.ч. намного более крупных, что свидетельствует

в пользу надежности полученных результатов и возможности поиска на данном клиническом материале новых предикторов тромбоза в ЛП/уЛП [6, 12, 16-18]. Тем не менее очевидно, что полученный результат нуждается в подтверждении на существенно большем числе больных.

## Заключение

В изученной группе больных с нФП или ТП, без выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, большинство из которых получали пероральные антикоагулянты, тромбоз в ЛП/уЛП при ЧПЭхоКГ перед

КА или плановой КВ был выявлен в 1,6% случаев. Среди показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике, независимыми предикторами тромбоза ЛП или уЛП оказались выраженность симптомов аритмии, оцененная по модифицированной шкале EHRA, и более низкая ФВ ЛЖ. По наличию и составу антикоагулянтной терапии группы больных с тромбом в ЛП/уЛП и без него статистически значимо не различались.

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

## Литература/References

- Li G, Lip GYH, Holbrook A, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(2):173-90. doi:10.1007/s10654-018-0415-7.
- Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017;39(7):1456-78. doi:10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Li W, Gao R, Zhao J, Ren Y, et al. Safety and efficacy of different anticoagulation regimens after left atrial appendage occlusion. *Ann Palliat Med.* 2022;11(1):201-9. doi:10.21037/apm-21-3654.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875-86. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):801-4. doi:10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, et al. Atrial thrombi—a prospective follow-up study over 3 years with transesophageal echocardiography and cranial magnetic resonance imaging. *Echocardiography.* 2006;23(5):388-94. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
- Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(8):470-80. doi:10.1038/nrcardio.2014.77.
- Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol.* 1993;72(9):677-81. doi:10.1016/0002-9149(93)90884-f.
- Yu S, Zhang H, Li H, et al. Cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus: a systemic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e022505. doi:10.1161/JAHA.121.022505.
- Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: an approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(10):1127-36. doi:10.1111/jce.13279.
- Ochiuni Y, Kagawa E, Kato M, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2015;31(5):307-12. doi:10.1016/j.joa.2015.04.002.
- Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, et al. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1368-73. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-72. doi:10.1093/europace/eut395.
- Providencia R, Fernandes A, Paiva L, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology.* 2013;124(1):3-10. doi:10.1159/000345434.
- Boyd AC, McKay T, Nasibi S, et al. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(3):269-75. doi:10.1093/ehjci/jes153.
- Milhem A, Ingrand P, Tréguer F, et al. Exclusion of intra-atrial thrombus diagnosis using D-dimer assay before catheter ablation of atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(2):223-30. doi:10.1016/j.jacep.2018.09.009.

## Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий

Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Васильев Д.К., Талиуридзе М.Т.

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

Лечение пациентов с сочетанным поражением коронарных и каротидных артерий является сложной задачей, обусловленной повышенным риском оперативного пособия у данной когорты пациентов. Отсутствие своевременного лечения может привести к снижению качества жизни пациентов, а также к развитию летальных исходов. В некоторых клинических случаях при сочетанном поражении коронарных и каротидных артерий выбор тактики хирургического вмешательства может зависеть от степени поражения сосудистого русла. В клиническом разборе "открытое" хирургическое вмешательство было сопряжено с критически высоким риском периоперационных осложнений, поэтому единственным способом реваскуляризации миокарда с большей безопасностью для пациента в сравнении с "открытой" хирургией является малоинвазивная эндоваскулярная операция. В статье представлен клинический пример лечения пациента с комбинированным многососудистым поражением коронарного русла и билатеральным поражением каротидного бассейна.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, сочетанное коронарное и каротидное, стентирование, инсульт, инфаркт.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 11/10-2022

**Рецензия получена** 17/10-2022

**Принята к публикации** 20/11-2022



**Для цитирования:** Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Васильев Д.К., Талиуридзе М.Т. Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3442. doi:10.15829/1728-8800-2022-3442. EDN HISTBZ

### Strategy for endovascular treatment of a patient with combined coronary and carotid artery atherosclerosis: a case report

Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Taliuridze M. T.

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

Treatment of patients with combined coronary and carotid artery atherosclerosis is a difficult task due to the increased risk of surgical intervention in this cohort of patients. Lack of timely treatment can lead to a decrease in the quality of life of patients, as well as to death. In some cases with combined coronary and carotid artery atherosclerosis, the choice of surgical intervention may depend on vascular bed involvement. In a case report, open surgery was associated with a very high risk of perioperative complications; so the only way of myocardial revascularization was minimally invasive endovascular surgery. The article presents a case of the treatment of a patient with a combined multivessel coronary and bilateral carotid artery atherosclerosis.

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, combined coronary and carotid atherosclerosis, stenting, stroke, infarction.

**Relationships and Activities:** none.

Shukurov F. B.\* ORCID: 0000-0001-7307-1502, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275.

\*Corresponding author: fshukurov@gnicpm.ru

**Received:** 11/10-2022

**Revision Received:** 17/10-2022

**Accepted:** 20/11-2022

**For citation:** Shukurov F. B., Rudenko B. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K., Taliuridze M. T. Strategy for endovascular treatment of a patient with combined coronary and carotid artery atherosclerosis: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3442. doi:10.15829/1728-8800-2022-3442. EDN HISTBZ

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fshukurov@gnicpm.ru

[Шукуров Ф. Б.\* — с.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Руденко Б. А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Фещенко Д. А. — м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, заведующая операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006, Талиуридзе М. Т. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-5341-6275].

АД — артериальное давление, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, лВСА — левая внутренняя сонная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОВ — огибающая ветвь, пВСА — правая внутренняя сонная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СЛП — стент с лекарственным покрытием, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХС — холестерин, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

### Ключевые моменты

- Клинические рекомендации по лечению пациентов с сочетанным поражением коронарного и каротидного русла на сегодняшний день неоднозначны.
- Лечение данной когорты пациентов сопряжено с повышенным риском перипроцедуральных осложнений.
- Выбор тактики эндоваскулярного вмешательства играет важную роль в предотвращении перипроцедуральных осложнений.
- Данный клинический случай демонстрирует важность выбора тактики эндоваскулярного лечения в зависимости от клинических и анатомических особенностей пациента.

### Key messages

- Clinical guidelines for the treatment of patients with combined coronary and carotid atherosclerosis are currently ambiguous.
- Treatment of this cohort of patients is associated with an increased risk of periprocedural complications.
- The choice of endovascular intervention strategy plays an important role in preventing periprocedural complications.
- This case report demonstrates the importance of choosing endovascular treatment strategy depending on the clinical and anatomical features of the patient.

## Введение

В течение многих лет основной причиной высокой заболеваемости и смертности населения во всём мире является патология системы кровообращения, зачастую обусловленная атеросклерозом, особенностью которого, как системного заболевания, прежде всего, считается мультифокальность поражений [1, 2]. По результатам регистра по атеротромбозу REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) и исследования AGATHA (A Global Atherothrombosis Assessment) у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла вероятность сочетанного поражения сонных артерий составляет 20–46% [3]. В то же время частота ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с каротидным атеросклерозом достигает 50%, сочетание ИБС с асимптомным атеросклерозом сонных артерий достигает 60% [3]. Хирургическое лечение сочетанного атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов сопряжено с высоким риском развития инсульта у больных, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования, и возникновения инфаркта миокарда (ИМ) у больных, перенесших каротидную эндартерэктомию (Bercoff IA, Levine RL, 1987). На сегодняшний день необходимость оперативного лечения при стенозирующем атеросклерозе коронарных и каротидных артерий не является причиной дискуссий. Вопросы возникают только при выборе стратегии хирургического лечения, однако в клинических рекомендациях существует неопределенность, единой универсальной стратегии реваскуляризации при сочетанном атеросклеротическом поражении коро-

нарных и каротидных артерий нет [4, 5]. Согласно клиническим рекомендациям, хирургический подход к пациентам с сочетанным значимым поражением коронарного и каротидного русла должен быть индивидуализированным, основывающимся на специфическом уровне риска каждого пациента и опыте учреждения<sup>1</sup>. С целью унифицировать выбор стратегии реваскуляризации у данной сложной категории пациентов в ФГБУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" была разработана модель, а также калькулятор CarotidScore для персонализированного выбора оптимальной хирургической стратегии, основанные на комплексной оценке факторов риска неблагоприятного исхода, позволяющие прогнозировать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий для пациентов с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [6–8]. Однако данная модель пока не вошла в клинические рекомендации. Ряд авторов придерживается тактики одномоментной хирургической коррекции мозгового и коронарного кровотока. Преимущество таких вмешательств заключается в том, что пациент переносит только одну анестезию для реваскуляризации сразу двух важнейших бассейнов кровообращения, но при такой тактике отмечают высокий риск развития периоперационных осложнений: в 8–14% случаев в раннем по-

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Закупорка и стеноз сонной артерии. <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Occlusion-and-stenosis.pdf>. (2013г).

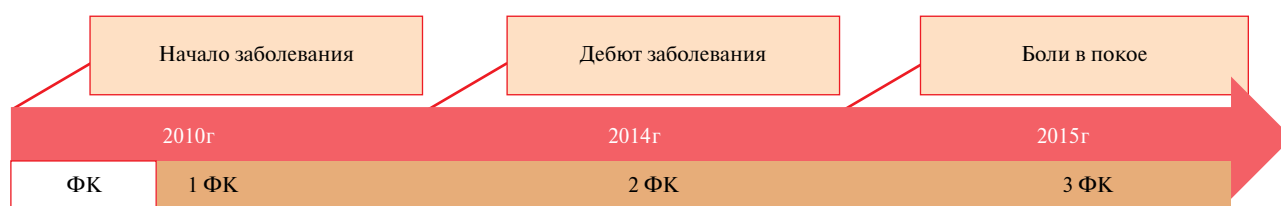


Рис. 1 Хронология течения болезни.

Примечание: ФК — функциональный класс стенокардии.



Рис. 2 А — 90% бифуркационный стеноз ОВ (1,1,1 по классификации Medina), Б — 70% бифуркационный стеноз ПМЖВ (0,0,1 по классификации Medina), В — хроническая окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте.

слеоперационном периоде возникают ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, летальный исход [5, 9, 10]. Другая группа авторов выступает за этапные операции во избежание высокой травматичности одномоментного хирургического вмешательства. Однако этапная стратегия из-за пролонгации лечения пациента повышает риск неблагоприятных клинических событий во время выполнения этапов лечения, и сопряжена со сниженной приверженностью пациентов к лечению.

Таким образом, из-за отсутствия единой стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанными атеросклеротическими поражениями каротидных и коронарных артерий выбор тактики лечения необходимо выполнять на основе заключения консилиума и стратификации риска [5].

Ниже приводим клинический пример успешного лечения пациента с мультифокальным поражением коронарных и каротидных артерий.

## Клинический случай

### Информация о пациенте

Мужчина Е., 63 лет, русский, проживает в городе Строитель, поступил в 3-е кардиологическое отделение ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в плановом порядке 02.2015 с клиникой стенокардии напряжения 3-4 функционального класса (ФК), тяжелой гипертонической болезнью, МФА и аневризмой восходящего отдела аорты, для обследования и решения тактики лечения с основной

жалобой на давящие боли за грудиной, возникающие при минимальных физических нагрузках, и купирующиеся при приеме нитроглицерина, повышение артериального давления (АД) до 240/120 мм рт.ст., головокружение несистемного характера, шаткость при ходьбе.

Из анамнеза известно, что в 2010г у пациента диагностирована артериальная гипертензия с максимальными цифрами АД 240/120 мм рт.ст., на фоне медикаментозной терапии АД снизилось до 130-140/80-90 мм рт.ст., беспокоили боли за грудиной при физических нагрузках и при повышении АД (рисунок 1).

В конце 2014г был госпитализирован по месту жительства, где в результате обследований был выявлен МФА — многососудистое поражение коронарных артерий (рисунок 2). Впервые выявлена аневризма восходящего отдела аорты.

Ухудшение состояния отмечает с начала 2015г, когда снизилась толерантность к физическим нагрузкам, боли стали возникать в покое. На момент госпитализации пациент самостоятельно постоянно принимал каптоприл 25 мг 2 раза/сут., ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз/сут.

Пациент был консультирован сердечно-сосудистым хирургом, по заключению которого риск проведения прямой реваскуляризации миокарда, в связи с выявленной аневризмой восходящего отдела аорты, а также билатеральным поражением сонных артерий (рисунок 3), крайне высокий.

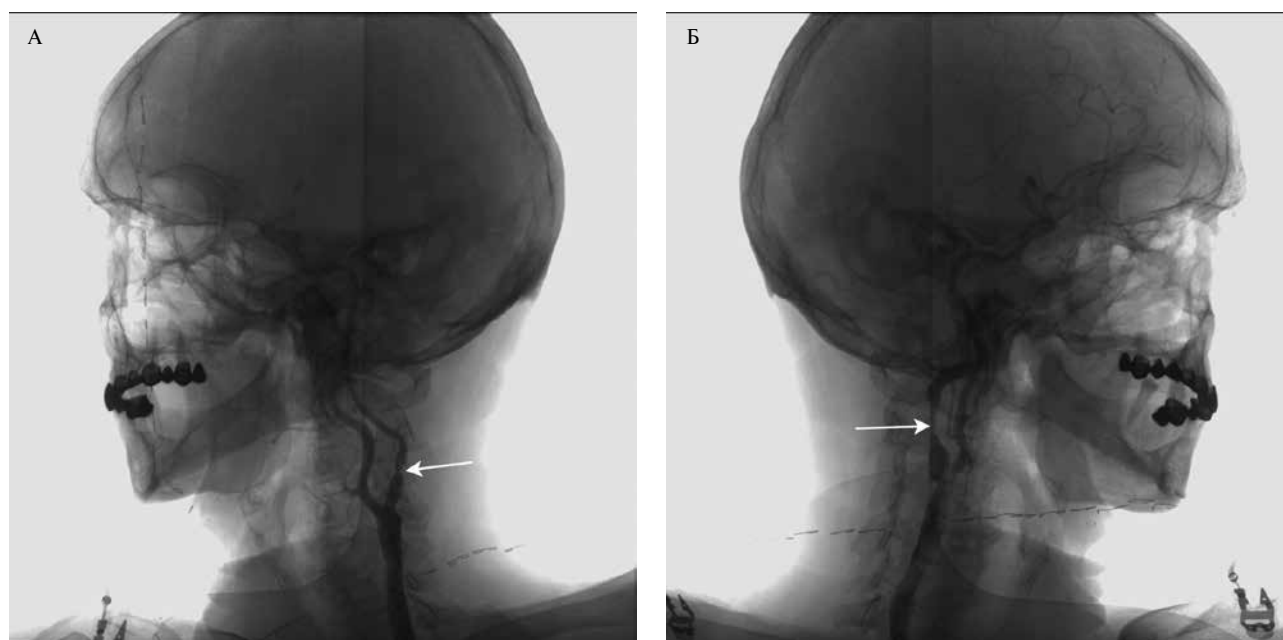


Рис. 3 А — 95% стеноз в проксимальном отделе лВСА, Б — 80% стеноз с неровными контурами в пВСА.

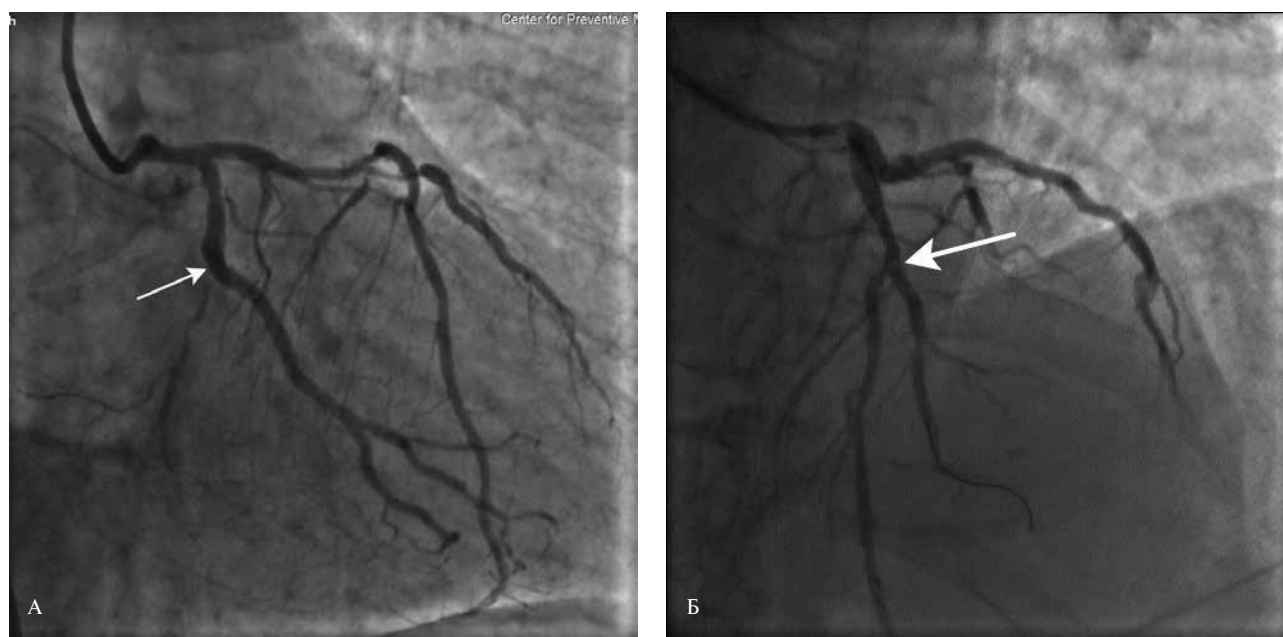


Рис. 4 А — результат стентирования ОВ. Б — результат стентирования ПМЖВ.

В "открытом" оперативном вмешательстве пациенту было отказано.

Учитывая основную жалобу пациента на загрудинные боли при физической нагрузке, соответствующие стенокардии напряжения 3 ФК, было принято решение первым этапом провести реваскуляризацию миокарда в бассейне огибающей ветви (ОВ) (рисунок 4). Вторым этапом провести стентирование правой внутренней сонной артерии (ВСА) (пВСА) с применением дистальной системы церебральной протекции (рисунок 5). Третьим эта-

пом — учитывая субтотальное поражение — стентирование левой ВСА (лВСА) с использованием проксимальной системы церебральной протекции (рисунок 6). Четвертым этапом — реваскуляризацию миокарда в бассейне передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) (рисунок 4).

После стентирования огибающей артерии и имплантации стента с лекарственным покрытием (СЛП) 3,5×18 мм (рисунок 4) отмечалась регрессия симптомов стенокардии до 1-2 ФК, в плановом порядке пациент был подготовлен к стенти-

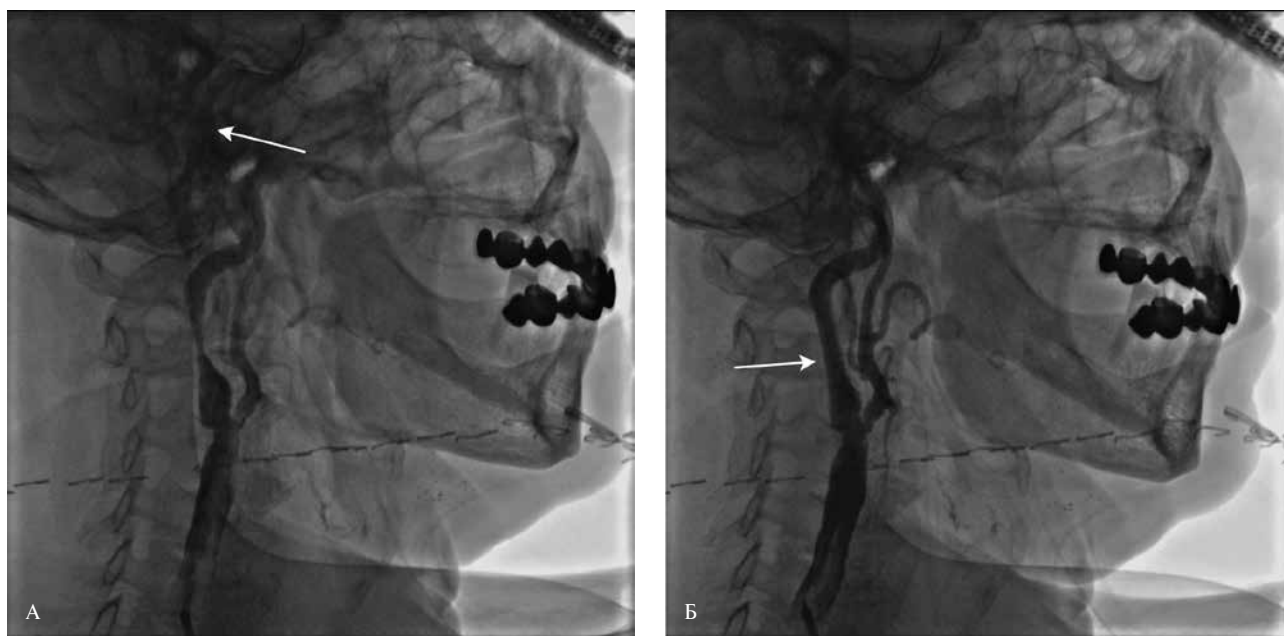


Рис. 5 Стентирование пВСА с использованием устройства дистальной церебральной протекции. А — установка "ловушки" в дистальный отдел пВСА. Б — результат стентирования пВСА.

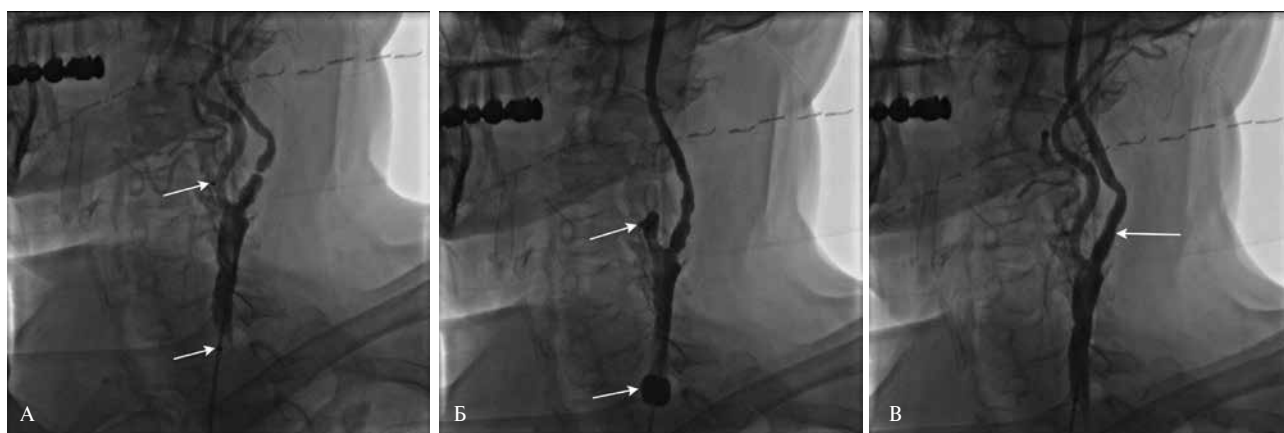


Рис. 6 Стентирование лВСА с использованием проксимальной системы церебральной протекции. А — позиционирование проксимальной системы церебральной защиты (метки указаны стрелками). Б — раздувание баллонов системы с достижением стаза крови в левой общей сонной артерии и лВСА. В — результат стентирования лВСА.

рованию сонных артерий. Как и планировалось, первым этапом пациенту было выполнено стентирование пВСА с применением устройства дистальной церебральной защиты и имплантацией каротидного стента с "закрытым" дизайном ячеек 8-6×40 мм (рисунок 4); следующим этапом, через месяц, — стентирование лВСА с проксимальной церебральной защитой (рисунок 6) и имплантацией аналогичного по характеристикам каротидного стента. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. При плановой госпитализации четвертым этапом пациенту было выполнено стентирование ПМЖВ (имплантирован СЛП 3,0×20 мм) (рисунок 4). Таким образом, пациенту

была выполнена полная реваскуляризация миокарда и стентирование сонных артерий с обеих сторон. При контрольном осмотре через 18 мес. и через 7 лет пациент жалоб не предъявляет, повторных госпитализаций и рецидива клиники стенокардии напряжения не было. По контрольной ультразвуковой доплерографии (УЗДС) брахиоцефальных артерий данных за рестеноз в стенке нет. Контрольная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) аорты — незначительное увеличение аневризмы восходящего отдела аорты (54×59 мм).

#### Результаты физикального осмотра

Кожные покровы обычной окраски и влажности. Лимфатические узлы не увеличены. Пульсация на лучевой, бедренной, подколенных арте-

риях и артериях голени в типичных местах сохранена. Семейный анамнез: мать умерла от острого нарушения мозгового кровообращения в возрасте 65 лет.

#### **Предварительный диагноз:**

Пациенту, исходя из имеющихся данных и выписок из истории болезни, выставлен следующий клинический диагноз:

Основное заболевание: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга. Вестибуло-атактический синдром.

Сочетанное заболевание: ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ нижней локализации неизвестной давности).

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз аорты, коронарных, брахиоцефальных артерий. Гиперлипидемия II b типа.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (ФВ) IIБ стадии, I ФК (по NYHA). Нарушение проводимости сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Недостаточность аортального клапана 3 ст.

Сопутствующие заболевания: Дорсопатия. Дегенеративные изменения шейно-грудного отдела позвоночника.

#### **Диагностическая оценка**

УЗДС брахиоцефальных артерий: справа, по задней стенке устья ВСА визуализирована локальная преимущественно средней эхогенности, с ровными контурами, атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет до 70% (линейная скорость кровотока — 2,7 м/с). Слева: в устье ВСА по задней стенке расположена локальная (протяженностью <1,5 см), преимущественно средней эхогенности, с неровной поверхностью атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет до 85-90%. В области стеноза лоцирован локальный гемодинамический перепад с повышением скорости кровотока от 0,50 до 3,60 м/с.

По данным эхокардиографии: ФВ — 50% по методу Simpson, гипокинез заднего, заднебокового и переднебокового сегментов, аневризма восходящего отдела аорты без признаков расслоения. Обратило на себя внимание расширение восходящей аорты до 53 мм, в связи с чем было выполнено МСКТ аорты, по данным которого диагностирована аневризма восходящего отдела аорты размерами 52×57 мм.

Пациенту была выполнена коронароангиография, на которой выявлено многососудистое поражение — 70% бифуркационный стеноз ПМЖВ (0,0,1 по классификации Medina), 90% бифуркационный стеноз ОВ (1,1,1 по классификации Medina),

хроническая окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте. SyntaxScore =20. Рисунок 2.

Также была выполнена ангиография каротидных артерий, по результатам которой выявлен 95% стеноз в проксимальном отделе лВСА и 80% стеноз с неровными контурами в пВСА (рисунок 3).

В биохимическом анализе крови: уровень общего холестерина (ХС) — 4,7 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности — 0,74 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности — 2,88 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности — 1,08 ммоль/л, триглицеридов — 1,62 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,4.

Общий анализ мочи и крови без значимых отклонений.

#### **Клинический диагноз**

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения 3 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ нижней локализации неизвестной давности).

Сочетанное заболевание: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга. Вестибуло-атактический синдром.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, экстракраниальных артерий, брахиоцефальных артерий. Гиперлипидемия II b типа.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность с сохранной ФВ IIБ стадии. I ФК (по NYHA). Нарушение проводимости сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Недостаточность аортального клапана 3 ст.

Сопутствующие заболевания: Дорсопатия. Дегенеративные изменения шейно-грудного отдела позвоночника.

Поскольку пациент госпитализировался для выполнения хирургического вмешательства плано-во, дифференциальная диагностика нами не проводилась.

#### **Медицинские вмешательства**

Пациент был консультирован кардиохирургом, по заключению которого риск проведения "открытого" оперативного вмешательства высокий, в связи с чем пациенту в проведении прямой реваскуляризации миокарда было отказано. С учетом ярко выраженной симптоматики было принято решение о проведении эндоваскулярной реваскуляризации с последующим стентированием пораженных сегментов после предварительно выполненной контрольной ангиографии. Анестезиологическое пособие в объеме местного обезболивания. Первоначально под контролем ультразвукового исследования был выполнен доступ к поверхностной бедренной артерии справа, установлен интродьюсер размером 6Fr. Выполнена контрольная ангиогра-

фия с целью визуализации анатомии ОВ. Баллонным катетером 1,5×20 мм инфляцией 12 атм выполнена дилатация 90% стеноза ОВ. Затем в область остаточного стеноза ОВ и ветви тупого края позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием размером 3,5×18 мм инфляцией 16 атм. На контрольной съемке стент позиционирован правильно, полностью расправлен, признаков краевой диссекции нет, остаточного стеноза нет (рисунок 4 А).

Следующим этапом, через 48 ч, была проведена ангиопластика пВСА с использованием дистальной церебральной защиты (рисунок 5 А). Выполнена контрольная ангиография. В область стеноза пВСА позиционирован и имплантирован самораскрывающийся стент с "закрытым" дизайном ячеек размером 8-6×40 мм. На контрольной съемке стент позиционирован правильно, полностью расправлен, признаков краевой диссекции нет, остаточного стеноза нет (рисунок 5 Б).

Третьим этапом, через месяц после стентирования пВСА, проведена ангиопластика лВСА с применением проксимальной церебральной защиты. Выполнена контрольная ангиография. Позиционирована и дилатирована система проксимальной церебральной протекции, достигнута остановка кровотока в бассейне лВСА (рисунок 6 А). Баллонным катетером 3×20 мм инфляцией 10 атм выполнена дилатация 95% стеноза лВСА. Затем в область остаточного стеноза позиционирован и имплантирован стент размером 8-6×40 мм (рисунок 6 Б).

Завершающий этап был проведен через 2 дня после стентирования лВСА и был направлен на реваскуляризацию миокарда в бассейне ПМЖВ. Баллонным катетером 2,5×20 мм инфляцией 12 атм выполнена баллонная дилатация 70% стеноза ПМЖВ. Затем в область остаточного стеноза позиционирован и имплантирован СЛП 3,0×20 мм инфляцией 14 атм (рисунок 4 Б).

Во время проведения операций пациент находился в сознании, был доступен продуктивному вербальному контакту, активно жалоб не предъявлял, гемодинамические показатели оставались стабильными.

#### **Динамика и исходы**

Пациенту даны рекомендации о модификации образа жизни, режимах дозированной ходьбы, назначена двойная антиагрегантная терапия сроком на 6 мес. с последующим решением вопроса о ее пролонгации. Учитывая нецелевые значения показателей липидного профиля на фоне приема максимальных доз аторвастатин (40 мг/сут.) к гиполипидемической терапии добавлен эзетимиб 10 мг/сут. В ближайшем послеоперационном периоде (3 мес.) и отдаленном послеоперационном периоде (18 мес.) ухудшения состояния не наблюда-

лось. При плановом визите в ноябре 2022г пациент жалоб не предъявляет, повторных госпитализаций и рецидива клиники стенокардии напряжения нет. По данным контрольного УЗДС брахиоцефальных артерий данных за рестеноз в стенте нет. Контрольное МСКТ аорты — незначительное увеличение аневризмы восходящего отдела аорты (54×59 мм).

#### **Обсуждение**

Лечение пациентов с сочетанным гемодинамически значимым поражением коронарного и каротидного русла представляет собой достаточно сложную задачу для лечащего врача в связи с крайне высоким риском возникновения перипроцедуральных осложнений. Так, возникновение перипроцедуральных нарушений ритма и гипотонии, часто сопровождающих эндоваскулярную реваскуляризацию каротидного бассейна у пациента с многососудистым поражением коронарного русла, могут вызвать развитие острого коронарного события [11]. Кроме того, при выполнении реваскуляризации миокарда у пациента с гемодинамически значимым поражением каротидного русла при возникновении эпизодов нестабильности гемодинамики повышается риск развития неблагоприятных неврологических событий, особенно в случае прямой реваскуляризации миокарда и выполнении вмешательства под общей анестезией и искусственном кровообращении [12]. На наш взгляд, симптомы должны обусловить очередность вмешательств у данной когорты пациентов. У пациентов с неврологическими симптомами реваскуляризация в каротидном бассейне должна проводиться в течение 2 нед. от развития симптоматики [11], таким образом, у больных с сочетанной стабильной стенокардией может быть рассмотрен вариант с выполнением каротидной реваскуляризации первым этапом. В случаях с асимптомным течением каротидного атеросклероза начинать целесообразно с реваскуляризации миокарда.

#### **Заключение**

Лечение пациентов с сочетанным поражением коронарного и каротидного русла представляет собой сложную задачу и требует внимательной оценки индивидуальных клинических и анатомических особенностей пациента. Эндоваскулярные технологии, с учетом их малоинвазивности и отсутствия необходимости в общей анестезии, являются перспективной опцией в лечении данной когорты пациентов.

#### **Прогноз для пациента**

С учетом прогрессирующего характера хронической ишемии коронарных и каротидных артерий в отсутствие оперативного лечения, риск смерти в течение ближайших 6 мес. составляет 20% или в течение 5 лет — 50%.

## Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 12.09.2022г).

## Литература/References

1. Shukurov FB, Bulgakova ES, Rudenko BA, et al. Modern advances in endovascular and surgical interventions for patients with carotid artery disease. *Cardiosomatics*. 2017;8(1):104-8. (In Russ.) Шукуров Ф.Б., Булгакова Е.С., Руденко Б.А. и др. Современные достижения эндоваскулярных и хирургических вмешательств при стенозирующем поражении каротидных артерий. *КардиоСоматика*. 2017;8(1):104-8. doi:10.26442/CS45860.
2. Tvorogova TV, Bulgakova ES, Shukurov FB, et al. Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):80-7. (In Russ.) Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б. и др. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):80-7. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87.
3. Cassar A, Poldermans D, Rihal CS, et al. The management of combined coronary disease and peripheral vascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31:1565-72. doi:10.1093/eurheartj/ehq186.
4. Chernyavsky AM, Edemsky AG, Chernyavsky MA, et al. Hybrid technologies in the surgical treatment of combined atherosclerotic lesions of the coronary and carotid arteries. *РКИК*. 2013;1:45-53. (In Russ.) Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А. и др. Гибридные технологии при хирургическом лечении сочетанного атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013;1:45-53. doi:10.21688/1681-3472-2013-1-45-53.
5. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, et al. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:380-9. doi:10.1053/ejvs.2002.1895.
6. Tarasov RS, Kazantsev AN, Kagan ES, et al. Personalized model for selecting optimal revascularization strategy in patients with simultaneous carotid and coronary artery disease: prognosis of in-hospital outcomes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):60-70. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Каган Е.С. и др. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование госпитальных исходов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):60-70. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-60-70.
7. Tarasov RS, Kazantsev AN, Zinets MG, et al. Prospective testing of the program for selecting the optimal surgical strategy in multifocal atherosclerosis. *Russ J Card Cardiovasc Surg*. 2019;12(5):402-9. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Зинец М.Г. и др. Проспективное тестирование программы для выбора хирургической тактики при мультифокальном атеросклерозе. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(5):402-9. doi:10.17116/kardio201912051402.
8. Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatskaya AD, et al. CarotidSCORE.RU — risk stratification for complications after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хасанова Д.Д., Алпацкая А.Д., и др. CarotidSCORE.RU — стратификация риска осложнений после каротидной эндартэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031.
9. Drakopoulou M, Oikonomou G, Soulaïdopoulos S. Management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(8):575-83. doi:10.1080/14779072.2019.1642106.
10. Schofer J, Schlueter M, Tuebler T, et al. New focal ischemia of brain after carotid artery stenting despite distal protection. *JACC*. 2002;39(Suppl A):67A. doi:10.1016/s0735-1097(02)80289-3.
11. Bonati LH, Kakkos S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):I-XLVII. doi:10.1177/23969873211012121.
12. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):e21-129. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.006.

## Вариант нуклеотидной последовательности гена *TPM1* в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка

Кудрявцева М. М.<sup>1</sup>, Киселева А. В.<sup>1</sup>, Мясников Р. П.<sup>1</sup>, Куликова О. В.<sup>1</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>2</sup>, Ангарский Р. К.<sup>1</sup>, Сотникова Е. А.<sup>1</sup>, Дивашук М. Г.<sup>1,3</sup>, Жарикова А. А.<sup>1,4</sup>, Корецкий С. Н.<sup>1</sup>, Филатова Д. А.<sup>2</sup>, Сеницын В. Е.<sup>2</sup>, Сдвигова Н. А.<sup>5</sup>, Барский В. И.<sup>5</sup>, Басаргина Е. Н.<sup>5</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>МНОЦ ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии". Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", факультет биоинженерии и биоинформатики. Москва; <sup>5</sup>ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России. Москва, Россия

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) относится к редким, генетически и фенотипически гетерогенным заболеваниям, что часто приводит к определенным сложностям при диагностическом поиске.

**Цель.** Продемонстрировать несколько поколений семьи с НМЛЖ с различными клиническими и фенотипическими проявлениями заболевания (дилатационный и изолированный типы НМЛЖ) с выявленным вариантом нуклеотидной последовательности (ВНП) rs397516387 в гене *TPM1*.

**Материал и методы.** На основании многоцентрового регистра "Некомпактный миокард" была выбрана семья с семейной формой НМЛЖ. Секвенирование следующего поколения (NGS) было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием технологии Ampliseq. Верификация ВНП проводилась с помощью секвенирования по Сэнгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Для клинической интерпретации были отобраны ВНП в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ, с частотой минорного аллеля <0,1% в базе данных gnomAD (v2.1.1).

**Результаты.** ВНП rs397516387 был выявлен у 5 членов семьи, включая пробанда. При дальнейшем клинико-инструментальном обследовании НМЛЖ был установлен дополнительно у 2 членов семьи. У пробанда и дяди пробанда был выявлен дилатационный тип НМЛЖ, у матери пробанда — изолированный тип.

**Заключение.** В работе представлено несколько поколений семьи с различными фенотипическими проявлениями НМЛЖ и ВНП rs397516387 в гене *TPM1*. Начало генетического скрининга с боль-

ного пробанда, тщательный сбор семейного анамнеза и дальнейший подробный генетический скрининг родственников привел к выявлению ВНП rs397516387 еще у 4 членов семьи, что в свою очередь позволило провести дополнительное клинико-инструментальное обследование для подтверждения диагноза и назначить своевременную медикаментозную терапию.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард левого желудочка, дилатационный фенотип, изолированный фенотип, *TPM1*, кардиомиопатия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 07/11-2022

Рецензия получена 08/11-2022

Принята к публикации 23/11-2022



**Для цитирования:** Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Ангарский Р. К., Сотникова Е. А., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Сеницын В. Е., Сдвигова Н. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Драпкина О. М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *TPM1* в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3471. doi:10.15829/1728-8800-2022-3471. EDN WXYRUT

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kudryavtseva6041995@yandex.ru

[Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Ангарский Р. К. — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-7773-5924, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Жарикова А. А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Филатова Д. А. — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Сдвигова Н. А. — к.м.н., врач-педиатр отделения кардиологии, ORCID: 0000-0002-5313-1237, Барский В. И. — с.н.с., к.м.н. врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1267-1517, Басаргина Е. Н. — г.н.с., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0002-0144-2885, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Nucleotide sequence variant of the *TPM1* gene in a family with different phenotypes of left ventricular non-compaction

Kudryavtseva M. M.<sup>1</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Myasnikov R. P.<sup>1</sup>, Kulikova O. V.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Merzhina E. A.<sup>2</sup>, Angarsky R. K.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Divashuk M. G.<sup>1,3</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,4</sup>, Koretsky S. N.<sup>1</sup>, Filatova D. A.<sup>2</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Sdvigova N. A.<sup>5</sup>, Barsky V. I.<sup>5</sup>, Basargina E. N.<sup>5</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>3</sup>All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology. Moscow; <sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics. Moscow; <sup>5</sup>National Medical Research Center for Children's Health. Moscow, Russia

Left ventricular non-compaction (LVNC) is a rare, genetically and phenotypically heterogeneous disease, which is often accompanied by diagnostic difficulties.

**Aim.** To demonstrate several generations of a family with LVNC with various clinical and phenotypic manifestations of the disease (dilated and isolated types of LVNC) with an identified rs397516387 variant of the *TPM1* gene.

**Material and methods.** Based on the multicenter registry "Myocardial Non-compaction", a family with a familial form of LVNC was selected. Next generation sequencing (NGS) was performed on an Ion S5 system (Thermo Fisher Scientific, USA) using Ampliseq technology. Variant was verified using Sanger sequencing on an Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA). For clinical interpretation, variants in the genes associated with LVNC with a minor allele frequency <0,1% were selected in the gnomAD database (v2.1.1).

**Results.** Variant rs397516387 was found in 5 family members, including the proband. Further examination revealed LVNC in 2 additional family members. The proband and the proband's uncle had a dilated type of LVNC, and the proband's mother had an isolated type.

**Conclusion.** The paper presents several generations of a family with different phenotypic manifestations of LVNC and rs397516387 variant in the *TPM1* gene. The beginning of genetic screening from a proband, a thorough collection of a family history and further detailed genetic screening of relatives led to the identification of rs397516387 variant in 4 more family members, which in turn made it possible to conduct an additional examination to confirm the diagnosis and prescribe timely drug therapy.

**Keywords:** left ventricular non-compaction, dilated phenotype, isolated phenotype, *TPM1*, cardiomyopathy.

**Relationships and Activities:** none.

Kudryavtseva M. M.\* ORCID: 0000-0001-8846-8481, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Merzhina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Angarsky R. K. ORCID: 0000-0002-7773-5924, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Filatova D. A. ORCID: 0000-0002-0894-1994, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Sdvigova N. A. ORCID: 0000-0002-5313-1237, Barsky V. I. ORCID: 0000-0003-1267-1517, Basargina E. N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: kudryavtseva6041995@yandex.ru

**Received:** 07/11/2022

**Revision Received:** 08/11/2022

**Accepted:** 23/11/2022

**For citation:** Kudryavtseva M. M., Kiseleva A. V., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Merzhina E. A., Angarsky R. K., Sotnikova E. A., Divashuk M. G., Zharikova A. A., Koretsky S. N., Filatova D. A., Sinitsyn V. E., Sdvigova N. A., Barsky V. I., Basargina E. N., Drapkina O. M. Nucleotide sequence variant of the *TPM1* gene in a family with different phenotypes of left ventricular non-compaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3471. doi:10.15829/1728-8800-2022-3471. EDN WXYRUT

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — секвенирование следующего поколения.

## Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) относится к редким заболеваниям сердца. Морфологически он представлен тонким компактным слоем и утолщенным трабекулярным слоем миокарда, состоящим из наполненных кровью трабекул и глубоких межтрабекулярных пространств [1, 2]. НМЛЖ относится к генетически и фенотипически гетерогенным заболеваниям, в связи с чем постановка диагноза часто затруднительна. Следует отметить, что наличие у пациента НМЛЖ в несколько раз увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), наджелудочковых и желудочковых аритмий, тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов и детей [3]. По статистике от 17 до 40% случаев НМЛЖ являются генетически детерминированными [4].

На текущий момент установлено, что >189 генов ассоциированы с развитием данного заболевания, для 11 из них существуют определяющие, а для 21 — умеренные доказательства их связи с НМЛЖ, в зависимости от молекулярных путей, которые могут лежать в основе развития заболевания. Варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в некоторых генах могут приводить к разным видам кардиомиопатий, например, к сочетанию НМЛЖ и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) (20 генов) или сочетанию НМЛЖ и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (18 генов), что также затрудняет диагностику и постановку диагноза [1, 5]. К группе генов с определяющими доказательствами связи с НМЛЖ относится ген *TPM1*, кодирующий образование белка тропомиозина. Тропомиозин относится к семейству актин-связывающих

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

- Некомпактный миокард левого желудочка относится к генетически и фенотипически гетерогенным заболеваниям, в связи с чем постановка диагноза часто затруднительна.
- Варианты в некоторых генах могут приводить к разным видам кардиомиопатий, что затрудняет диагностику и постановку диагноза.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Клинический случай описывает семью с различными клиническими и фенотипическими проявлениями заболевания (дилатационный и изолированный типы) с вероятно-патогенным вариантом p. Ala242Val в гене *TPM1*.
- Благодаря проведению генетического анализа, еще 4 членам семьи в результате дополнительного клинико-инструментального исследования были установлены диагнозы и назначена своевременная медикаментозная терапия.

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

- Left ventricular non-compaction refers to genetically and phenotypically heterogeneous diseases, and therefore the diagnosis is often difficult.
- Variants in some genes can lead to different types of cardiomyopathies, making diagnosis difficult.

**What might this study add?**

- The case describes a family with different clinical and phenotypic manifestations of the disease (dilated and isolated types) with a likely pathogenic variant p. Ala242Val in the *TPM1* gene.
- Genetic analysis revealed this disease in four additional family members, which allowed timely prescription of drug therapy.

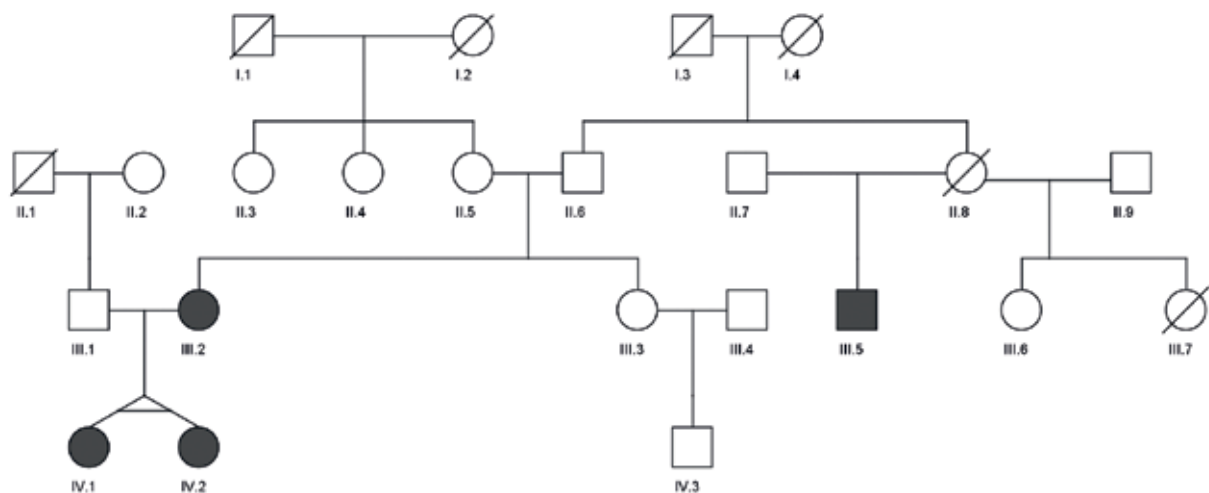


Рис. 1 Родословная.

белков, кодируемых четырьмя различными генами, и является основным регулирующим белком тонких филаментов мышечных клеток за счет влияния на тропомодулин и лейомодин. В поперечнополосатой мускулатуре его основная функция — связывание тропонинового комплекса, а также контроль доступа головок миозина к актину [6, 7].

Цель исследования — описание нескольких поколений одной семьи с ВНП в гене *TPM1*, приводящем к различным фенотипическим проявлениям.

**Материал и методы**

На основании многоцентрового регистра "Некомпактный миокард" была выбрана семья с семейной

формой НМЛЖ (рисунок 1). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Всем участникам было проведено клинико-инструментальное обследование по протоколу, описанному ранее [8, 9]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании критериев некомпактного миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [10] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12].

Геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена с помощью QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК измерялась с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование следующего

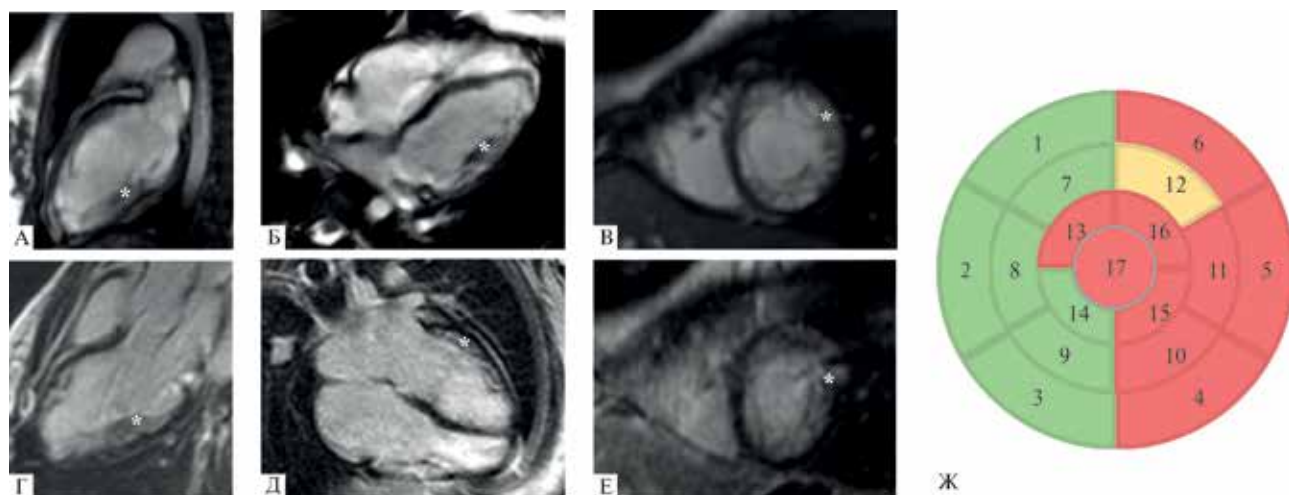


Рис. 2 МРТ сердца (IV-1). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, В — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Индексированный КДО ЛЖ 84 мл/м<sup>2</sup> (не увеличен), сократимость ЛЖ не снижена ФВ ЛЖ 43%. С помощью \* обозначен НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ 68 г/м<sup>2</sup>. Индексированная масса НМЛЖ 22 г/м<sup>2</sup>. Соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда ЛЖ 32% (повышено). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда, участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют; Ж — участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца: зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2,3; красный цвет — соотношение некомпактного к компактному миокарду ≥2,3.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

## Описание родословной

I-1	Умер в 62 года, причина неизвестна
I-2	Умерла в 72 года, причина неизвестна
I-3	Умер в 63 года, причина неизвестна
I-4	Умерла в 87 лет, причина не известна
II-1	Умер от онкологического заболевания, возраст не известен
II-2	70 лет, нет данных
II-3	Возраст не известен, гипертоническая болезнь
II-4	Возраст не известен, гипертоническая болезнь
II-5	56 лет, не обследована
II-6	56 лет, ВНП в гене <i>TPM1</i> , клинико-инструментальное обследование не проводилось
II-7	Возраст не известен, не обследован
II-8	Умерла в 34 года, кардиомегалия, ХСН 3 стадии, анасарка, асцит
II-9	Возраст не известен, не обследован
III-1	47 лет, здоров
III-2	34 года, НМЛЖ, изолированный фенотип, ВНП в гене <i>TPM1</i>
III-3	31 год, не обследована
III-4	Возраст не известен, не обследован
III-5	20 лет, НМЛЖ, дилатационный фенотип, ВНП в гене <i>TPM1</i>
III-6	24 года, здорова
III-7	Умерла в 7 мес., внезапная сердечная смерть
IV-1	Пробанд 11 лет, НМЛЖ, дилатационный фенотип, ВНП в гене <i>TPM1</i>
IV-2	11 лет, НМЛЖ, дилатационный фенотип, ВНП в гене <i>TPM1</i>
IV-3	4 года, не обследован

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

поколения (NGS) было проведено на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием технологии Ampliseq. Библиотеки для таргетного сек-

венирования были приготовлены с помощью Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, США). Панель, разработанная с помощью программного обеспече-

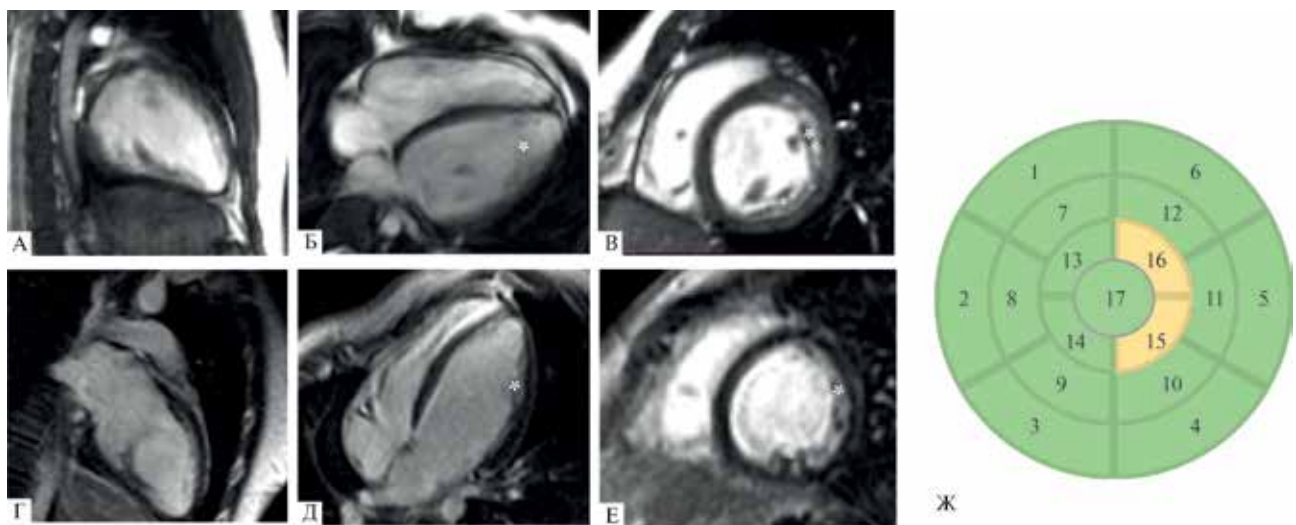


Рис. 3 МРТ сердца (IV-2). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, В — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Индексированный КДО ЛЖ 73 мл/м<sup>2</sup> (не расширен), сократимость ЛЖ умеренно снижена, ФВ ЛЖ 52%. \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ составляет 78 г/м<sup>2</sup>. Индексированная масса НМЛЖ 7 г/м<sup>2</sup>. Соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда ЛЖ 9% (не повышено). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда, участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют; Ж — участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца: зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2-2,3.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ния Ion AmpliSeq Designer (Thermo Fisher Scientific, США), включала экзонные последовательности 137 генов, ассоциированных с НМЛЖ и другими кардиомиопатиями [12]. Верификация ВНП проводилась с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США). Все стадии секвенирования были выполнены в соответствии с протоколами производителей. Для клинической интерпретации были отобраны ВНП в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным с частотой минорного аллеля <0,1% в базе данных gnomAD (v2.1.1) [13].

Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с критериями, изложенными в Руководстве по интерпретации данных NGS [11]. Верификацию находок выполняли путем прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

## Результаты

На рисунке 1 представлены 4 поколения семьи с НМЛЖ.

Пробанд (IV-1) — ребенок (девочка) 11 лет, наблюдается в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России с 2012г. Ребенок от 1-й беременности, наступившей путем экстракорпорального оплодотворения (подсадка двух эмбрионов). Родилась второй из двойни, вес 1620 г, апгар 2/3 балла, асфиксия при рождении, искусственная вентиляция легких в течение 3-4 сут. В отделении

реанимации и интенсивной терапии находилась в течение 3 нед., далее в связи с улучшением состояния была переведена в отделение патологии новорожденных. Выписана домой в возрасте 3 мес. В возрасте 4 мес. была госпитализирована в стационар с клиникой дыхательной недостаточности. По ЭхоКГ дилатация полостей сердца (конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 24 мм), снижение фракции выброса (ФВ) до 40%. При динамическом обследовании в возрасте года по ЭхоКГ — умеренная дилатация полости ЛЖ (КДР 36 мм), повышенная трабекулярность верхушки и задней стенки ЛЖ, ФВ 63% по Тейхольцу. В 2 года по данным ЭхоКГ — признаки некомпактного миокарда (критерии Jenni) (Отмечается соотношение трабекулярного слоя к компактному 10/3/3,3), ФВ 56% по Симпсону. МРТ сердца (рисунок 2) — признаки некомпактного миокарда ЛЖ, соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда ЛЖ 32% и снижение его сократительной активности (ФВ 43,8%) (критерии Jasquier и Petersen). Проведено молекулярно-генетическое исследование — выявлены ВНП в генах *TPM1*. На фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторами, спиронолактоном, ацетилсалициловой кислотой состояние пациентки стабилизировалось. При ежегодном динамическом наблюдении, по данным ЭхоКГ, сохраняются нормальные размеры камер сердца и ФВ 64%.

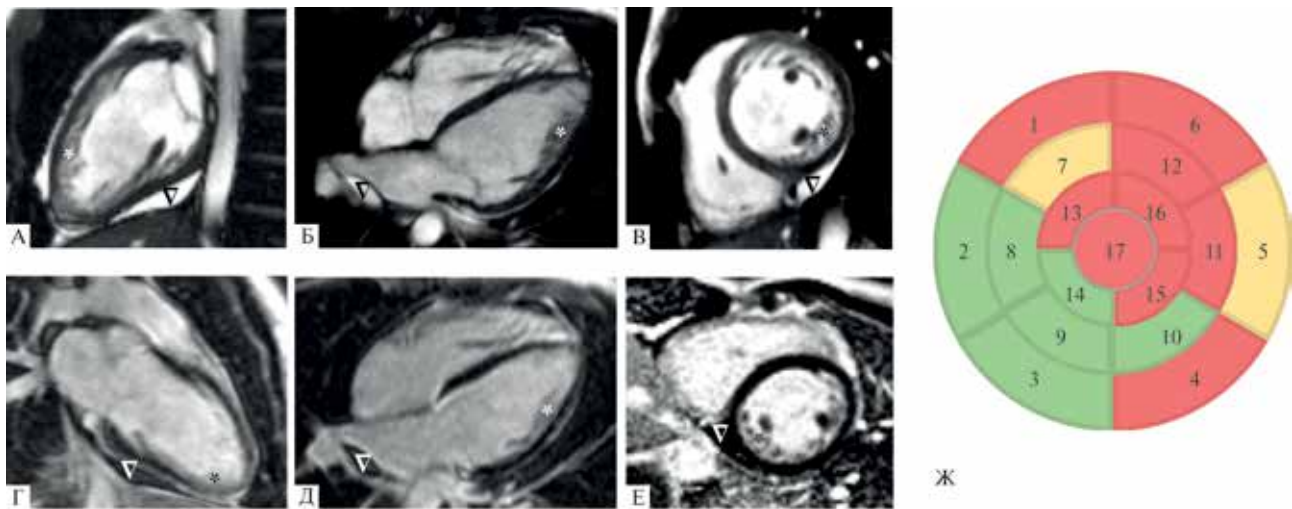


Рис. 4 МРТ сердца (III-2). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, В — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Камеры сердца не расширены, индексированный КДО ЛЖ 67 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>). Сократимость ЛЖ не снижена, ФВ ЛЖ 61%. Δ — малый гидроперикард; \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 65 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ 16 г/м<sup>2</sup>. Соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда ЛЖ 24% (повышено). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда, участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют; Ж — участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца: зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2-2,3; красный цвет — соотношение некомпактного к компактному миокарду ≥2,3.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

#### Фенотипический каскадный скрининг

Родословная и клинические данные о родственниках пробанда представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Сестре-близнецу (IV-2), 11 лет, было проведено комплексное кардиологическое обследование. По данным ЭхоКГ КДР 4,2 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 4,68 мм, ФВ 63% по Симпсону, некомпактный миокард по задней и задненижней части медиального сегментов (критерии Jenni), однако по данным МРТ сердца (рисунок 3) диагноз НМЛЖ подтвержден не был. Отмечался рассыпной тип строения сосочковых мышц, повышенная трабекулярность вдоль боковой и нижней стенок ЛЖ — более вероятно, малая аномалия развития сердца без критериев некомпактного миокарда.

Мать пробанда (III-2), 34 года. При проведении кардиологического скрининга по данным ЭхоКГ выявлены признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерий Jenni), КДР 4,8 см, ТМЖП 0,8 см, ФВ 61% по Симпсону. МРТ-признаки некомпактного миокарда (рисунок 4) (критерии Jasquier и Petersen). При выполнении ЭхоКГ в динамике отмечалось снижение ФВ до 53%. В настоящее время находится на терапии лозартаном.

Отец пробанда (III-1), 47 лет. При проведении кардиологического скрининга данных за НМЛЖ нет.

Дедушка пробанда (II-6) отказался от клинико-инструментального обследования, его род-

ная сестра (двоюродная бабушка пробанда) (II-8) длительное время наблюдалась с ХСН в связи с кардиомиопатией, умерла в возрасте 34 лет в связи с прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Двоюродная тетя пробанда (III-7) умерла в возрасте 7 мес. — внезапная сердечная смерть.

Двоюродный дядя пробанда (III-5), 20 лет. Периодически отмечал жалобы на учащенное неритмичное сердцебиение. Однократно — синкопальное состояние. По данным ЭхоКГ КДР 5,8 см, ТМЖП 0,7 см, ФВ 37% по Симпсону, признаки некомпактного миокарда в апикальных сегментах ЛЖ (критерии Jenni). По данным МРТ сердца с контрастированием (рисунок 5) выявлен некомпактный миокард в средних сегментах и в апикальных сегментах (критерии Petersen). На текущий момент пациент находится на терапии сакубитрил + валсартан, бисопролол, спиронолактон.

#### Генетический анализ

Пробанду и всем родственникам первой степени родства был проведен молекулярно-генетический анализ. NGS было выполнено для пробанда (IV-1), ее сестры-близнеца (IV-2) и родителей (мамы III-2 и отца III-1) (рисунок 1 и таблица 1). В результате молекулярно-генетического тестирования было выявлено 3 ВНП с частотой минорного аллеля <0,1% (таблица 2).

Только однонуклеотидная замена в гене *TPM1* имела семейную агрегацию — rs397516387 (GRCh38.

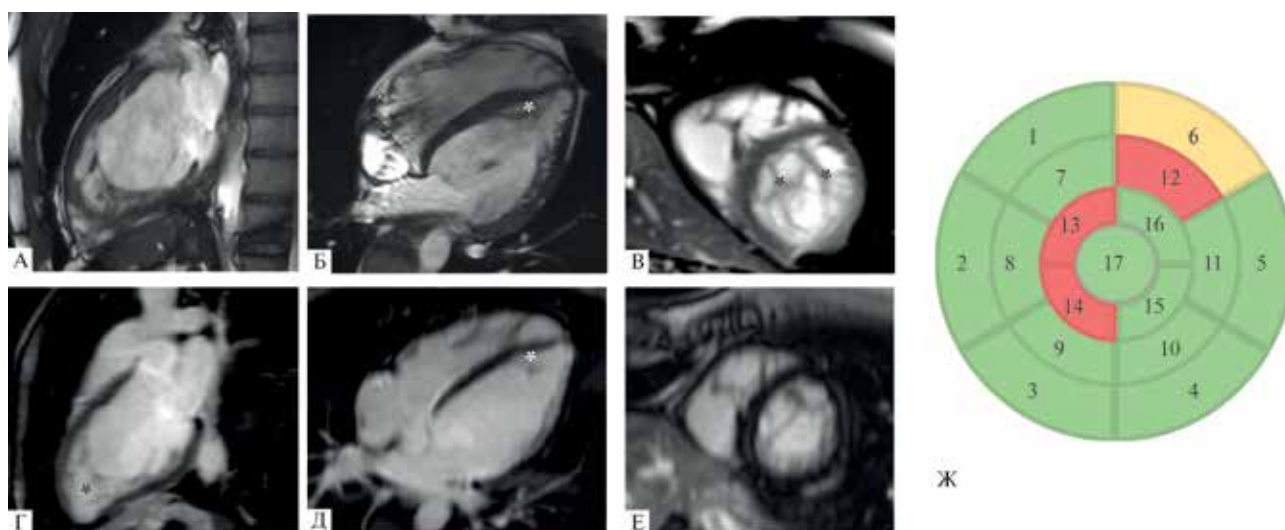


Рис. 5 МРТ сердца (III-5). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, В — длинная ось 4-камерная проекция, В\* — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Полость ЛЖ умеренно расширена, индексированный КДО ЛЖ 104 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>), сократимость ЛЖ снижена, ФВ ЛЖ 30%. \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ составляет 59 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ 18 г/м<sup>2</sup>. Соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда ЛЖ 31% (повышено). (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда, участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют; Ж — участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца: зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2-2,3; красный цвет — соотношение некомпактного к компактному миокарду ≥2,3.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Список редких вариантов с частотой минорного аллеля  
(Minor Allele Frequency, MAF) <0,1%, выявленных у пробанда и родственников

Геномная координата (GRCh38.p13)	Ген	ВНП	MAF gnomad	Семейная агрегация	Критерии патогенности и доброкачественности	Оценка патогенности ВНП
chr15:63062598	<i>TPM1</i>	rs397516387	0,000003977	да	PM1, PM2, PP1, PP3	вероятно-патогенный
chr10:86691921	<i>LDB3</i>	rs201417512	0,0001379	нет	PP3, BS4	неопределенной значимости
chr7:128840598	<i>FLNC</i>	rs201905890	0,0008364	нет	PM1, BS4	неопределенной значимости

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности.

p13::chr15:63062598, NM\_001018005.2:c.725C>T, NP\_001018005.1:p.Ala242Val). Валидация ВНП rs397516387 секвенированием по Сенгеру была выполнена для всех членов семьи (IV-1, IV-2, III-2, III-1, II-6, II-5, III-5, III-3, IV-3). ВНП был выявлен у пробанда (IV-1), ее сестры (IV-2), матери (III-2), дедушки (II-6) со стороны матери и двоюродного дяди пробанда (III-5). На основании актуальных критериев патогенности ВНП может быть классифицирован как вероятно-патогенный (PM1, PM2, PP1, PP3).

## Обсуждение

*TPM1* кодирует α-тропомиозин 1, миофиламент саркомера, который влияет как на стабилизацию тонких нитей, так и на взаимодействие между актином и миозином [7, 14]. В исследовании England J, et al. [14] был проведен функцио-

нальный анализ, который показал, что *TPM1* играет важную роль в кардиогенезе, и ВНП в этом гене могут вызывать широкий спектр пороков развития сердца. Ряд исследований выявил связь ВНП в гене *TPM1* с НМЛЖ [15-21]. В 2013г была опубликована работа, в которой была продемонстрирована семья с тяжелым течением разных фенотипов кардиомиопатии (ДКМП и НМЛЖ) с патогенным вариантом в гене *TPM1* [22]. В 2014г Tao Tian, et al. провели исследование 10 саркомерных генов на 57 неродственных пациентах с НМЛЖ [17]. Новый ВНП p.Ala242Val ранее был описан у мужчины 45 лет с диагнозом НМЛЖ, с отягощенным семейным анамнезом (младшая сестра умерла от ДКМП) и выраженной ХСН (ФВ 31%) [17].

В настоящей статье представлена семья с различными фенотипами НМЛЖ — изолированным и дилатационным. Ранее подобные клинические

случаи были описаны в других работах [21–23]. Данный случай интересен тем, что изначально заболевание было диагностировано у ребенка, и только при каскадном семейном фенотипическом скрининге заболевание было выявлено у матери пробанда. При проведении генетического исследования выявлен ВНП в гене *TPM1*. В дальнейшем первично было проведено генетическое исследование родственников со стороны матери на наличие данного варианта. После выявления ВНП у III-5 удалось провести кардиологический скрининг и обнаружить прогрессирование НМЛЖ, при этом заболевание долгое время протекало бессимптомно и дебютировало с явлений сердечной недостаточности. Данная клиническая ситуация подчеркивает необходимость обследования родственников пациентов с кардиомиопатией с целью выявления заболевания на ранних стадиях.

## Литература/References

1. Rojanasopondist P, Nesheiwat L, Piombo S, et al. Genetic Basis of Left Ventricular Noncompaction. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(3):e003517. doi:10.1161/CIRCGEN.121.003517.
2. Iljinsky IM, Ivanov AS, Mozheiko NP, et al. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium: a clinical and morphological study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(1):16–25. (In Russ.) Ильинский И. М., Иванов А. С., Можейко Н. П. и др. Изолированный некомпактный миокард левого желудочка сердца: клинико-морфологическое исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):16–25. doi:10.15825/1995-1191-2020-1-16-25.
3. Miszalski-Jamka K, Jefferies JL, Mazur W, et al. Novel Genetic Triggers and Genotype-Phenotype Correlations in Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):e001763. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001763.
4. Sun H, Hao X, Wang X, et al. Genetics and Clinical Features of Noncompaction Cardiomyopathy in the Fetal Population. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:617561. doi:10.3389/fcvm.2020.617561.
5. Polyak ME, Merzhina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):106–13. (In Russ.) Поляк М. Е., Мершина Е. А., Захлязьминская Е. В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):106–13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
6. Moraczewska J. Thin filament dysfunctions caused by mutations in tropomyosin Tpm3.12 and Tpm1.1. *J Muscle Res Cell Motil*. 2020;41(1):39–53. doi:10.1007/s10974-019-09532-y.
7. Rysev NA, Nevzorov IA, Karpicheva OE, et al. The effect of the *Gly126Arg* substitution in alpha-tropomyosin on the interaction between myosin and actin in ATP hydrolysis cycle. *Citologiya*. 2018;60(8):639–44. (In Russ.) Рысев Н. А., Невзоров И. А., Карпичева О. Е. и др. Влияние замены *Gly126Arg* в альфа-тропомиозине на взаимодействие миозина с актином в цикле гидролиза АТФ. *Цитология*. 2018;60(8):639–44. doi:10.31116/tsitol.2018.08.08.
8. Kulikova OV, Myasnikov RP, Merzhina EA, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskii arkhiv*.

## Заключение

В настоящей работе представлено несколько поколений семьи с НМЛЖ и ВНП rs397516387 в гене *TPM1*, который привел к различным фенотипическим проявлениям заболевания. Начало генетического скрининга с больного пробанда, тщательный сбор семейного анамнеза и дальнейший подробный генетический скрининг родственников привел к выявлению ВНП rs397516387 еще у 4 членов семьи, что, в свою очередь, позволило провести дополнительное клинико-инструментальное обследование для подтверждения диагноза и назначить своевременную медикаментозную терапию.

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

- 2021;93(4):381–8. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мершина Е. А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381–8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
9. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Variant of the *FLNC* gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4748. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена *FLNC* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748.
10. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666–71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
11. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101–5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
12. Kulikova O, Brodehl A, Kiseleva A, et al. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):121. doi:10.3390/genes12010121.
13. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434–43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
14. England J, Granados-Riveron J, Polo-Parada L, et al. Tropomyosin 1: Multiple roles in the developing heart and in the formation of congenital heart defects. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;106:1–13. doi:10.1016/j.jmcc.2017.03.006.
15. Chang B, Nishizawa T, Furutani M, et al. Identification of a novel TPM1 mutation in a family with left ventricular noncompaction and sudden death. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):200–6. doi:10.1016/j.ymgme.2010.09.009.

16. Nijak A, Alaerts M, Kuiperi C, et al. Left ventricular non-compaction with Ebstein anomaly attributed to a TPM1 mutation. *Eur J Med Genet.* 2018;61(1):8-10. doi:10.1016/j.ejmg.2017.10.003.
17. Tian T, Wang J, Wang H, et al. A low prevalence of sarcomeric gene variants in a Chinese cohort with left ventricular non-compaction. *Heart Vessels.* 2015;30(2):258-64. doi:10.1007/s00380-014-0503-x.
18. Kelle AM, Bentley SJ, Rohena LO, et al. Ebstein anomaly, left ventricular non-compaction, and early onset heart failure associated with a de novo  $\alpha$ -tropomyosin gene mutation. *Am J Med Genet A.* 2016;170(8):2186-90. doi:10.1002/ajmg.a.37745.
19. Bainbridge MN, Davis EE, Choi WY, et al. Loss of function mutations in NNT are associated with left ventricular noncompaction. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(4):544-52. doi:10.1161/CIRCGENETICS.115.001026.
20. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(3):232-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.903898.
21. Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(4):367-74. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.959270.
22. van de Meerakker JB, Christiaans I, Barnett P, et al. A novel alpha-tropomyosin mutation associates with dilated and non-compaction cardiomyopathy and diminishes actin binding. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(4):833-9. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.11.003.
23. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.

## Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка

Куликова О. В.<sup>1</sup>, Мясников Р. П.<sup>1</sup>, Мешков А. Н.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>2</sup>, Киселева А. В.<sup>1</sup>, Сотникова Е. А.<sup>1</sup>, Кудрявцева М. М.<sup>1</sup>, Харлап М. С.<sup>1</sup>, Дивашук М. Г.<sup>1,3</sup>, Жарикова А. А.<sup>1,4</sup>, Ангарский Р. К.<sup>1</sup>, Корецкий С. Н.<sup>1</sup>, Филатова Д. А.<sup>2</sup>, Сеницын В. Е.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>МНОЦ ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; <sup>3</sup>Курчатовский геномный центр, ФГБНУ "Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии". Москва; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", факультет биоинженерии и биоинформатики. Москва, Россия

**Цель.** Продемонстрировать два поколения семьи с прогрессирующим течением некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) и наличием варианта в гене *RBM20*.

**Материал и методы.** На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России была выбрана семья с НМЛЖ с дилатационным фенотипом. Секвенирование нового поколения было выполнено на приборе Nextseq 550 (Illumina, США). Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным, с частотами <0,5% в базе данных gnomAD. Верификацию выявленных ВНП выполняли с помощью секвенирования по Сэнгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

**Результаты.** В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований двух поколений семьи с диагностированным НМЛЖ с дилатационным фенотипом и прогрессированием изолированного НМЛЖ в дилатационный тип. В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ был выявлен вероятно-патогенный ВНП в гене *RBM20* NP\_001127835.2:p.Pro638Leu (rs267607003). *RBM20* является ключевым регулятором сплайсинга, который контролирует процессинг нескольких важных транскриптов, преимущественно экспрессируемых в поперечнополосатых мышцах, особенно в сердечной ткани. ВНП в гене *RBM20* могут приводить к нарушению сплайсинга в нескольких точках и, как следствие, к прогрессированию кардиомиопатии. Большинство известных патогенных ВНП *RBM20* связано с развитием дилатационной кардиомиопатии, однако в ряде работ были обнаружены ВНП в гене *RBM20* у пациентов с НМЛЖ. Сегрегация ВНП с симптомами

в двух поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного ВНП с развитием НМЛЖ.

**Заключение.** В настоящее время границы генетики кардиомиопатий расширяются. Патогенные и вероятно-патогенные варианты в гене *RBM20* ассоциированы в первую очередь с дилатационным фенотипом и высоким риском внезапной сердечной смерти. В статье представлены результаты обследования двух поколений семьи с НМЛЖ и прогрессирующим ремоделированием миокарда.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард левого желудочка, дилатационный фенотип, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, *RBM20*.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 07/11-2022

Рецензия получена 13/11-2022

Принята к публикации 16/11-2022



**Для цитирования:** Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Кудрявцева М. М., Харлап М. С., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Ангарский Р. К., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Сеницын В. Е., Драпкина О. М. Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470. EDN LWTWRO

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakulikova2014@mail.ru

[Куликова О. В.\* — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Кудрявцева М. М. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Дивашук М. Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики, зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Жарикова А. А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики, старший преподаватель, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ангарский Р. К. — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-7773-5924, Корецкий С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Филатова Д. А. — клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

**RBM20 nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction**

Kulikova O. V.<sup>1</sup>, Myasnikov R. P.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Mershina E. A.<sup>2</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Kudryavtseva M. M.<sup>1</sup>, Kharlap M. S.<sup>1</sup>, Divashuk M. G.<sup>1,3</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,4</sup>, Angarsky R. K.<sup>1</sup>, Koretsky S. N.<sup>1</sup>, Filatova D. A.<sup>2</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>3</sup>Kurchatov Center for Genome Research, All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology. Moscow; <sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics. Moscow, Russia

**Aim.** To demonstrate two generations of a family with a progressive course of left ventricular non-compaction (LVNC) and the presence of a *RBM20* gene variant.

**Material and methods.** Based on the multicenter registry of patients with LVNC, a family with LVNC with a dilated phenotype was selected at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Next generation sequencing was performed on a Nextseq 550 system (Illumina, USA). For clinical interpretation, nucleotide sequence variants in the genes associated with LVNC development were selected according to the available literature data, with frequencies <0.5% in the gnomAD database. The identified variants were verified using Sanger sequencing on an Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA).

**Results.** The article presents the results of clinical, paraclinical and molecular genetic studies of two generations of a family diagnosed with LVNC with a dilated phenotype and the progression of isolated LVNC to a dilated type. As a result of a molecular genetic study, all family members with the LVNC were found to have a likely pathogenic variant in the *RBM20* NP\_001127835.2:p.Pro638Leu (rs267607003) gene. *RBM20* is a key splicing regulator that controls the processing of several important transcripts predominantly expressed in striated muscle, especially cardiac tissue. *RBM20* gene variants can lead to disruption of splicing at several points and, as a result, to cardiomyopathy progression. Most known pathogenic *RBM20* variants are associated with dilated cardiomyopathy; however, a number of studies have found *RBM20* gene variants in patients with LVNC. The segregation of nucleotide sequence variant with symptoms in two generations testifies in favor of the association of the detected variant with LVNC development.

**Conclusion.** Currently, the boundaries of the cardiomyopathy genetics are expanding. Pathogenic and likely pathogenic *RBM20* gene variants are associated primarily with a dilated phenotype and a high risk of sudden cardiac death. The article presents the results of a survey of

two generations of a family with LVNC and progressive myocardial remodeling.

**Keywords:** left ventricular non-compaction, dilated phenotype, sudden cardiac death, heart failure, *RBM20*.

**Relationships and Activities:** none.

Kulikova O. V.\* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Kudryavtseva M. M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Angarsky R. K. ORCID: 0000-0002-7773-5924, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Filatova D. A. ORCID: 0000-0002-0894-1994, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: olgakulikova2014@mail.ru

**Received:** 07/11/2022

**Revision Received:** 13/11/2022

**Accepted:** 16/11/2022

**For citation:** Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Mershina E. A., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Kudryavtseva M. M., Kharlap M. S., Divashuk M. G., Zharikova A. A., Angarsky R. K., Koretsky S. N., Filatova D. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M. *RBM20* nucleotide sequence variant in a family with a dilated phenotype of left ventricular non-compaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12): 3470. doi:10.15829/1728-8800-2022-3470. EDN LWTWRO

aМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ/ОММ — соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда, НМЛЖ — некомпактный миокард ЛЖ, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ЭхоКГ — эхокардиография.

## Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — сложное, клинически и генетически неоднородное заболевание, характеризующееся наличием двухслойной структуры миокарда, основной слой которой представлен компактным миокардом, а другой слой представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами. В связи с развитием методов диагностики и повышением осведомленности о заболевании НМЛЖ стал чаще диагностироваться и у детей, и у взрослых [1]. Тем не менее, разногласия относительно постановки диагноза НМЛЖ сохраняются, поскольку постоянно появляются новые критерии диагностики, учитывающие различные сопутствующие факторы [2].

Из-за многообразия клинических фенотипов заболевания, склонности к развитию жизнеугрожающих аритмий, внезапной сердечной смерти (ВСС), сердечной недостаточности (СН) и недооценки заболевания многими клиницистами, НМЛЖ является заболеванием, которое требует лучшей клинической идентификации, а также понимания патогенеза для своевременного начала терапии. Генетическая природа заболевания выявляется только в половине случаев, однако по мере накопления данных секвенирования эта цифра будет расти [3]. В настоящее время известно >80 генов, ассоциированных с развитием НМЛЖ [4]. В большинстве случаев выявляются варианты в генах саркомерных белков, таких как *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*, а так-

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

- Некомпактный миокард левого желудочка требует лучшей клинической идентификации, а также понимания патогенеза для своевременного начала терапии.
- В настоящее время известно >80 генов, ассоциированных с развитием некомпактного миокарда левого желудочка.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Клинический случай описывает семью с дилатационным типом заболевания и вероятно-патогенным вариантом p.Pro638Leu в гене *RBM20*.
- Динамика ремоделирования миокарда указывает на относительную условность разделения по фенотипам заболевания и подчеркивает важность регулярного динамического наблюдения пациентов.

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

- Left ventricular non-compaction requires better clinical identification, as well as understanding of the pathogenesis for timely initiation of therapy.
- Currently, >80 genes are known to be associated with left ventricular non-compaction.

**What might this study add?**

- The case describes a family with a dilated type of the disease and a likely pathogenic variant p.Pro638Leu in the *RBM20* gene.
- Myocardial remodeling indicates the relative conventionality of division by disease phenotypes and emphasizes the importance of regular monitoring of patients.

же в генах регуляторных белков, одним из которых является ген *RBM20*. ВНП в гене *RBM20* были обнаружены у ряда пациентов с НМЛЖ [5–8]. Тем не менее, большинство известных патогенных ВНП *RBM20* связано с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [9–10]. В 2019г была опубликована работа Parikh V, et al., в которой идентифицированы 2 области, обогащенные вариантами, ассоциированными с кардиомиопатиями, в экзонах 9 и 11 гена *RBM20* [11]. Был создан регистр пациентов *RBM20*, в котором была продемонстрирована высокая распространенность ВСС и кардиомиопатий с ранним началом, что нашло отражение в европейских рекомендациях 2022г по желудочковым аритмиям и ВСС [12]. Наличие патогенных вариантов в генах *RBM20*, *LMNA*, *PLN*, *FLNC* стало дополнительным фактором в пользу имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с гипокинетическими кардиомиопатиями [12].

Цель исследования — представить два поколения семьи с прогрессивным течением НМЛЖ с дилатационным фенотипом с наличием вероятно-патогенного варианта в гене *RBM20*, который кодирует белок с РНК-связывающим мотивом (RNA-binding motif protein 20), отвечающий за сплайсинг как в саркомерных, так и в других генах, важных для нормального функционирования миокарда [9].

**Материал и методы**

На основании многоцентрового регистра пациентов с НМЛЖ в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [13], была выбрана семья с НМЛЖ с дилатационным фенотипом. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных

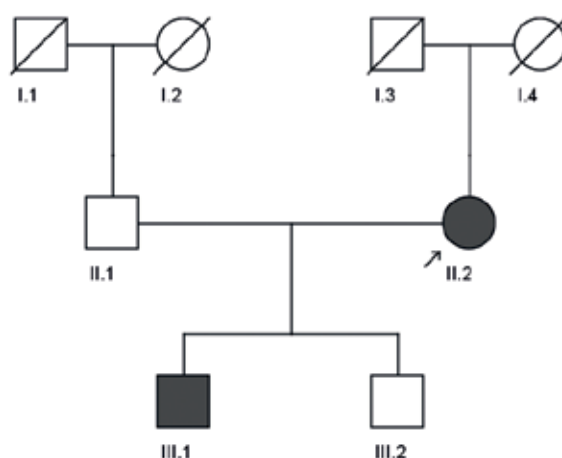
данных. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Всем участникам было проведено клинко-инструментальное обследование по протоколу, описанному ранее [14]. Диагноз НМЛЖ был установлен на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) критериев некомпактного миокарда [1, 15].

**Экзомное секвенирование и биоинформатический анализ**

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Экзомные библиотеки были приготовлены с использованием набора IDT-Illumina TruSeq DNA Exome (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Секвенирование нового поколения было выполнено на приборе Nextseq 550 (Illumina, США) (75 п.н., парные чтения). Чтения были выровнены на референсный геном (GRCh38). Аннотация проводилась с использованием баз данных ClinVar (2021/01/10) [16], gnomAD (v2.1.1) [17], и dbSNP [18]. Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным с частотами <0,5% в базе данных gnomAD (v2.1.1) [17]. Патогенность ВНП оценивали в соответствии с критериями, изложенными в Руководстве по интерпретации данных секвенирования нового поколения [19]. Верификацию выявленных ВНП выполняли с помощью секвенирования по Сенгеру на приборе Applied Biosystem 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя.

**Результаты**

Пробанд (II-2) — женщина 57 лет, наблюдающаяся у кардиолога в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (рисунок 1). Телосложение — нор-



I-1	Умер в возрасте 62 лет, причина не известна
I-2	Умерла в 70 лет, причина не известна
I-3	Умер в 69 лет, острый инфаркт миокарда
I-4	Умерла в 80 лет, злокачественное новообразование молочной железы
II-1	58 лет, постоянная форма фибрилляции предсердий
II-2	57 лет, протезирование митрального клапана, НМЛЖ дилатационный фенотип, нарушения ритма сердца, СН, ортотопическая трансплантация сердца
III-1	31 год, НМЛЖ дилатационный фенотип, СН
III-2	35 года, заболевание крови в анамнезе

Рис. 1 Родословная.

Примечание: НМЛЖ — некомпактный миокард ЛЖ, СН — сердечная недостаточность.

мостеническое. В 44 года стала отмечать появление одышки при физической нагрузке (ФН), появление отеков нижних конечностей, к врачам не обращалась. В 45 лет отметила прогрессивное ухудшение состояния в виде усугубления одышки, появления ортопноэ. При обследовании была выявлена тяжелая митральная недостаточность, выполнено протезирование митрального клапана. После оперативного вмешательства улучшения состояния не отмечала, нарастала одышка, появились отеки нижних конечностей. С явлениями СН была госпитализирована в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. В анализах крови исследуемые показатели были в пределах нормальных значений. При суточном мониторинге электрокардиограммы по Холтеру была выявлена редкая желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. При ЭхоКГ выявлено: конечный диастолический размер (КДР) — 5,7 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 0,6 см, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 22%, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Stollberger, Jenni [1]), систолическое давление в легочной артерии — 48 мм рт.ст., увеличение обоих предсердий, протезированный митральный клапан, митральная регургитация 2 ст., тромбоз полости ЛЖ. При проведении МРТ сердца с контрастированием (рисунки 2, 3) поствоспалительных очагов в мио-

карде не выявлено. КДР — 6,1 см, ФВ — 20%, картина синдрома некомпактного миокарда в области верхушки и боковой стенки (критерий Petersen, Jasquier, 2 критерия Grothoff [15, 20]), соотношение массы некомпактного миокарда к общей массе миокарда (НКМ/ОММ) равно 16,0%, что не удовлетворяет критерию Jasquier [21]. Были назначены β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (аМКР), диуретики, антикоагулянты, амиодарон. Однако состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, и в возрасте 47 лет пациентке была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. После трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии состояние пациентки стабильное. По данным ЭхоКГ: КДР — 4,1 см, ТМЖП — 0,9 см, ФВ — 66%.

#### Фенотипический каскадный скрининг

Родословная и клинические данные о родственниках пробанда представлены на рисунке 1.

Сыну пробанда (III-1) в возрасте 21 года было проведено комплексное кардиологическое обследование. В стандартных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ЭхоКГ: КДР — 5,3 см, ТМЖП — 0,7 см, ФВ — 53%, признаки некомпактного миокарда в области верхушки, боковой стенки (критерий Stollberger). По данным МРТ сердца (изображения не сохранялись) камеры сердца не расширены, сократимость

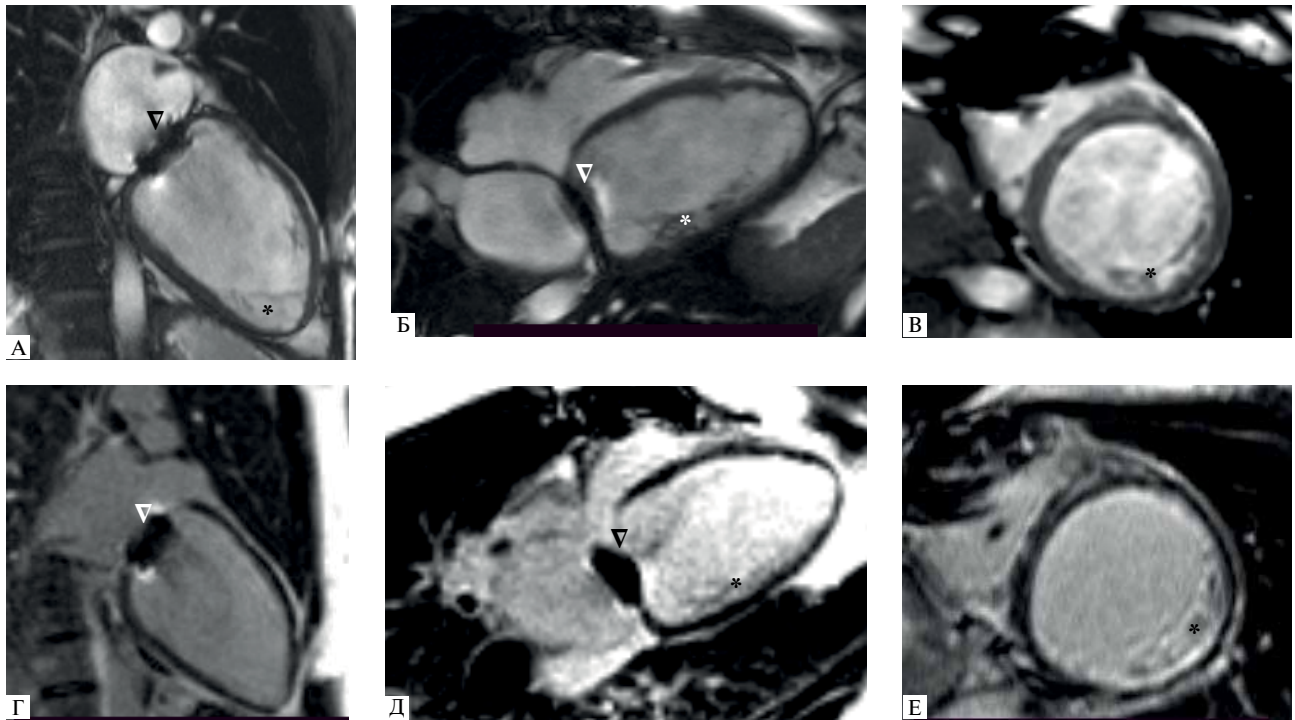


Рис. 2 МРТ сердца (II-2). (А-В) — кино-режим, SSFP-последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, В — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне средних сегментов; (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

Примечание: полость ЛЖ расширена, индексированный КДО ЛЖ — 152 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>); ФВ ЛЖ 20%. Δ — артефакт от протеза митрального клапана, \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 86 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ — 14 г/м<sup>2</sup>. НКМ/ОММ ЛЖ — 16% (не повышено). Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют. Имеется контрастирование в основании трабекул некомпактного миокарда в среднем заднебоковом сегменте.



Рис. 3 Участки некомпактного миокарда по сегментам на основании МРТ сердца.

Примечание: А — II-1; Б — III-1. Зеленый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному <2; желтый цвет — соотношение некомпактного миокарда к компактному >2-2,3; красный цвет — соотношение некомпактного к компактному миокарду ≥2,3. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

миокарда ЛЖ — 50%, участков фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда не выявлено, отмечается некомпактный миокард

апикальных и латеральных сегментов, соотношение НКМ/ОММ равно 23,0% (критерий Petersen, Jacquier, 4 критерия Grothoff) [15, 20, 21]. Паци-

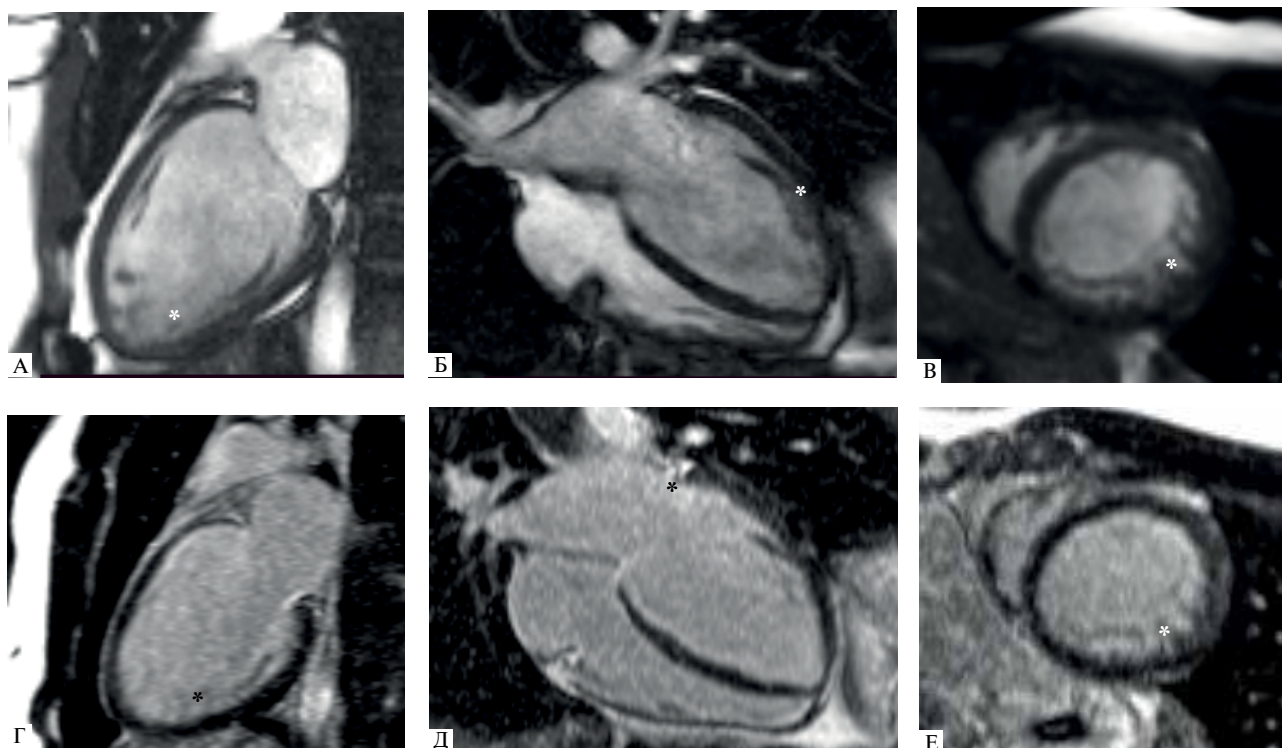


Рис. 4 МРТ сердца (III-1). (A-B) — кино-режим, SSFP -последовательность: А — длинная ось 2-камерная проекция, Б — длинная ось 4-камерная проекция, В — короткая ось на уровне верхушечных сегментов; (Г-Е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда.

Примечание: полость ЛЖ умеренно расширена, индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ — 92 мл/м<sup>2</sup> (при норме до 92 мл/м<sup>2</sup>); ФВ ЛЖ 38%. \* — НМЛЖ. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 62 г/м<sup>2</sup> (при норме до 95 г/м<sup>2</sup>). Индексированная масса НМЛЖ — 16 г/м<sup>2</sup>. НКМ/ОММ ЛЖ — 26% (повышено). Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют.

ент проходил динамическое обследование на протяжении 7 лет, состояние оставалось стабильным, отмечалось незначительное снижение ФВ ЛЖ до 47%. Была назначена терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и аМКР, которую пациент принимал нерегулярно. В возрасте 31 года стал отмечать снижение толерантности к ФН, появление одышки при ФН. По данным ЭхоКГ: КДР — 5,8 см, систолическое давление в легочной артерии — 34 мм рт.ст., ФВ ЛЖ — 36%. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру: одиночная желудочковая экстрасистолия. Выполнено МРТ сердца с контрастированием (рисунки 3, 4). Выявлено увеличение степени некомпактности миокарда (соотношение НКМ/ОММ — 26%, ФВ ЛЖ — 38%). Участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда не выявлено. Была скорректирована терапия: продолжена терапия аМКР, назначены β-адреноблокаторы и ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ).

Сыну пробанда (III-2) был проведен кардиологический скрининг, по результатам которого данных за наличие НМЛЖ не получено.

С учетом выявленных изменений у III-1, кардиологический скрининг был проведен мужу про-

банда (II-1). По данным ЭхоКГ признаков НМЛЖ не выявлено.

#### Генетический анализ

Пробанду и всем родственникам первой степени родства был проведен молекулярно-генетический анализ. В результате выявлена ранее описанная однонуклеотидная замена в 9 экзоне гена *RBM20* (GRCh38.p12: chr10:110812310, NM\_001134363.3:c.1913C>T, NP\_001127835.2:p.Pro638Leu, rs267607003). Вариант подтвержден у пробанда и ее сына. На основании актуальных критериев патогенности ВНП может быть классифицирован как вероятно-патогенный вариант (PS3, PM2, PP3, PP5).

#### Обсуждение

*RBM20* регулирует посттранскрипционный сплайсинг в саркомерных и в других генах, важных для поддержания нормальной структуры миокарда [22]. Он экспрессируется во всех поперечнополосатых мышцах, особенно в сердечной ткани [9]. Соответствующий ген, *RBM20*, расположен на длинном плече хромосомы 10 и содержит 14 экзонов. Он кодирует белок, состоящий из 1227 аминокислотных остатков, содержащий два домена цинкового пальца, область, богатую глутаматом, область, бо-

гату лейцином, РНК-связывающий домен типа мотива распознавания РНК (RRM) и область, богатую аргинином/серином (RS-домен). Наиболее высокая семейная частота ВСС и агрессивное течение ДКМП и НМЛЖ наблюдаются у пациентов с патогенными вариантами в RS-домене [9, 11, 23]. Функциональный анализ, проведенный с использованием миокардиальной ткани пациентов с ДКМП и культуры клеток, показал, что, в отличие от белка дикого типа, RBM20 с вариантом p.Pro638Leu локализуется не в ядре, а в цитоплазме [24].

Большинство ВНП гена *RBM20*, обнаруженных у пациентов с ДКМП, являются миссенс-вариантами и локализованы в хот-спот регионе RS-домена (p.634-638) [23]. В работе Sedaghat-Hamedani F, et al. был выявлен новый ВНП p.R634L в хот-спот регионе RS-домена и проведен его функциональный анализ с использованием ткани миокарда ЛЖ двух пациентов с НМЛЖ, который показал, что данный ВНП приводит к неправильному сплайсингу *TTN*, который кодирует самый большой саркомерный белок титин и является мишенью *RBM20* [5].

Важно отметить, что варианты в гене *TTN* являются частыми причинами НМЛЖ и ДКМП [3, 5, 25]. Однако данные, полученные недавно Gaertner A, et al. [24], свидетельствуют о том, что кардиомиопатия, вызванная вариантами в гене *RBM20*, не может быть объяснена исключительно изменениями в сплайсинге *TTN*, и, вероятно, другие гены-мишени *RBM20* могут также вносить вклад в фенотип заболевания.

В исследовании Lennermann D, et al. было показано, что мишенью *RBM20* являются >30 генов [26]. Среди них такие важные для функции саркомера гены, как *LDB3* и *TNNT2*, а также многие гены, имеющие решающее значение для усвоения кальция в кардиомиоцитах. В этой же работе было отмечено, что дефицит RBM20 приводит к перегрузке клеток кальцием, что объясняет наличие различных аритмий и высокий риск ВСС [26].

В настоящей работе представлена семья с различными фенотипами НМЛЖ. Наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у пробанда (II-2), у которой диагностирован дилатационный тип НМЛЖ с тяжелым течением СН, с желудочковыми нарушениями ритма сердца, тромбоэмболическими осложнениями, приведший к трансплантации сердца. При этом стоит отметить, что активное прогрес-

сирование ремоделирования миокарда и СН произошло после протезирования митрального клапана механическим протезом. Данная ситуация характерна для пациентов с относительной митральной недостаточностью на фоне дилатации с НМЛЖ [27]. У сына пробанда (III-1) в начале заболевания был выявлен изолированный НМЛЖ с незначительным снижением систолической функции ЛЖ до 47%, нормальными размерами камер сердца, что соответствует современному определению гипокINETической кардиомиопатии. Однако со временем отмечается тенденция к прогрессированию заболевания со снижением ФВ ЛЖ, дилатацией полостей сердца. Выявленный в данной семье ВНП в гене *RBM20* находится в RS-домене, что может свидетельствовать о патогенности найденного варианта. Согласно базе OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), данный вариант описан в нескольких случаях ДКМП. Однако в представленной семье, несмотря на присутствие дилатации полостей, нельзя исключить факт наличия НМЛЖ, вероятно усугубляющий клинические проявления заболевания. Учитывая прогрессивное течение заболевания у сына пробанда (III-1), наличие ВНП в гене *RBM20* несмотря на отсутствие жизнеугрожающих аритмий в настоящее время, следует проводить более тщательное динамическое наблюдение с целью оценки прогрессирования заболевания и развития фиброза миокарда.

## Заключение

В настоящее время границы генетики кардиомиопатий расширяются. Патогенные и вероятно-патогенные варианты в гене *RBM20* ассоциированы в первую очередь с дилатационным фенотипом и высоким риском ВСС. В статье представлены результаты обследования двух поколений семьи с НМЛЖ и прогрессирующим ремоделированием миокарда. Данная динамика ремоделирования миокарда указывает на относительную условность разделения по фенотипам у пациентов с НМЛЖ и подчеркивает важность регулярного динамического наблюдения с проведением клинико-инструментального обследования.

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

## Литература/References

1. Ichida F. Left ventricular noncompaction — Risk stratification and genetic consideration. J Cardiol. 2020;75(1):1-9. doi:10.1016/j.jcc.2019.09.011.
2. van Waning JI, Caliskan K, Chelu RG, et al. Diagnostic Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Criteria in Noncompaction Cardiomyopathy and the Yield of Genetic Testing. Can J Cardiol. 2021;37(3):433-42. doi:10.1016/j.cjca.2020.05.021.
3. van Waning JI, Caliskan K, Michels M, et al. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;73(13):1601-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.085.
4. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.

5. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx545.
6. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. doi:10.1007/s00392-019-01465-3.
7. Piekutowska-Abramczuk D, Paszkowska A, Ciara E, et al. Genetic Profile of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy in Children-A Single Reference Center Experience. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1334. doi:10.3390/genes13081334.
8. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/291560-4071-2020-3872.
9. Koelemen J, Gotthardt M, Steinmetz LM, Meder B. RBM20-Related Cardiomyopathy: Current Understanding and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(18):4101. doi:10.3390/jcm10184101.
10. Kiselev AM, Vershinina TL, Tarnovskaya SI, et al. Variants of RBM20 gene in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):92-9. (In Russ.) Киселёв А.М., Вершинина Т.Л., Тарновская С.И. и др. Варианты в гене RBM20 у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):92-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-92-99.
11. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005371. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005371.
12. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
13. Kulikova OV, Myasnikov RP, Merzhina EA, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
14. Myasnikov RP, Shcherbakova NV, Kulikova OV, et al. DES gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russ J Cardiol*. 2017;0(10):9-16. (In Russ.) Мясников Р.П., Щербакова Н.В., Куликова О.В. и др. Мутация гена DES в семье пробанд с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):9-16. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-9-16.
15. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
16. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862-8. doi:10.1093/nar/gkv1222.
17. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
18. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308.
19. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS). *Meditinskaya genetika*. 2019;18(8):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
20. Grothoff M, Pachowsky M, Hoffmann J, et al. Value of cardiovascular MR in diagnosing left ventricular non-compaction cardiomyopathy and in discriminating between other cardiomyopathies. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2699-709. doi:10.1007/s00330-012-2554-7.
21. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
22. Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3419-30. doi:10.1172/JCI74523.
23. Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci*. 2018;5:105. doi:10.3389/fmolb.2018.00105.
24. Gaertner A, Klauke B, Felski E, et al. Cardiomyopathy-associated mutations in the RS domain affect nuclear localization of RBM20. *Hum Mutat*. 2020;41(11):1931-43. doi:10.1002/humu.24096.
25. Tabish AM, Azzimato V, Alexiadis A, Buyandelger B, et al. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2017;9(3):207-23. doi:10.1007/s12551-017-0265-7.
26. Lennermann D, Backs J, van den Hoogenhof MMG. New Insights in RBM20 Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5):234-46. doi:10.1007/s11897-020-00475-x.
27. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Variant of the FLNC gene nucleotide sequence in a family with different phenotypic manifestations of left ventricular non-compaction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4748. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мешков А.Н. и др. Вариант нуклеотидной последовательности гена FLNC в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4748. doi:10.15829/1560-4071-2021-4748.

## Применение программы интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам в клинической практике

Комков А. А.<sup>1,2</sup>, Мазаев В. П.<sup>1</sup>, Рязанова С. В.<sup>1</sup>, Кобак А. А.<sup>3</sup>, Базаева Е. В.<sup>1</sup>,  
Самочатов Д. Н.<sup>2</sup>, Кошкина Е. В.<sup>2</sup>, Бушуева Е. В.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ "ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ". Москва; <sup>3</sup>ООО "Кобак Лаб". Санкт-Петербург, Россия

Развитие новых технологий с применением элементов искусственного интеллекта (ИИ) в медицине обращено к практическому клиническому внедрению и обеспечению ключевых вопросов, включая усовершенствование в использовании рутинных клинических данных, направленных на практическую значимость, стандартизацию, конфиденциальность и безопасность пациентов.

**Цель.** Оценить эффективность медицинской информационной системы (МИС) RuPatient в реальной клинической практике для извлечения и структурирования медицинских данных.

**Материал и методы.** Извлечение и распознавание данных с применением МИС из различных источников: амбулаторных карт, выписок, рутинных медицинских заключений, эпикризов и прочей структурированной и неструктурированной медицинской информации на основе разработанной технологии интеллектуальной аналитики текста, оптического распознавания знаков, по заданным словам и фразам, и применения элементов машинного обучения. Частным критерием оценки эффективности МИС использовано время, затраченное на заполнение электронных медицинских карт по сравнению с реальной клинической практикой.

**Результаты.** Время внесения и обработки информации системой распознавания медицинской документации, входящей в МИС RuPatient, было короче, чем при стандартной практике (20,3±1,4 vs 25,1±1,5 мин,  $p < 0,001$ ), среднее время распознавания документов составило 30±4,3 сек. При ROC-анализе определено, что пороговое значение, которое позволяет с высокой точностью распознавать изображения выписных эпикризов с помощью системы RuPatient, составило 83,5% со значением площади под кривой 0,76.

**Заключение.** Разработанная МИС RuPatient имеет модуль распознавания медицинской документации для создания структурированных данных на основе элементов технологий ИИ может ис-

пользоваться как необходимый элемент при создании электронной истории болезни и накоплению структурированных данных для реализации задач по практическому и научному использованию больших данных и проектов ИИ в медицине. При использовании системы RuPatient может быть снижена нагрузка на медперсонал при выполнении документооборота и упрощен доступ к первичной медицинской информации.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, машинное обучение, глубокое обучение, обработка данных, автоматизация, здравоохранение, медицина, RuPatient, медицинская информационная система, оптическое распознавание текста, обработка естественного языка.

**Отношения и деятельность.** Источник финансирования — федеральный бюджет (гос. задание № АААА-А20-120013090084-6).

Поступила 28/10-2022

Рецензия получена 02/11-2022

Принята к публикации 09/11-2022



**Для цитирования:** Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А., Базаева Е. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М. Применение программы интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3458. doi:10.15829/1728-8800-2022-3458. EDN PAJBKC

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: artemkomkov@gmail.com

[Комков А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач по РЭВДил, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7159-1790, Мазаев В. П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9782-0296, Рязанова С. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6776-0694, Кобак А. А. — главный разработчик, ORCID: 0000-0002-9010-4780, Базаева Е. В. — к.м.н., н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5405-5459, Самочатов Д. Н. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по РЭВДил, ORCID: 0000-0002-5230-2006, Кошкина Е. В. — к.м.н., зав. 3 отделением анестезиологии-реанимации, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9040-6757, Бушуева Е. В. — зав. отделением кардиологии № 3, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6628-0138, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Application of the program for artificial intelligence analytics of paper text and segmentation by specified parameters in clinical practice

Komkov A. A.<sup>1,2</sup>, Mazaev V. P.<sup>1</sup>, Ryazanova S. V.<sup>1</sup>, Kobak A. A.<sup>3</sup>, Bazaeva E. V.<sup>1</sup>, Samochatov D. N.<sup>2</sup>, Koshkina E. V.<sup>2</sup>, Bushueva E. V.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67. Moscow;

<sup>3</sup>Kobak Lab. Saint-Petersburg, Russia

The development of novel technologies using elements of artificial intelligence (AI) in medicine is addressed to practical clinical implementation and provision of key issues, including improvement in the use of routine clinical data, aimed at practical relevance, standardization, confidentiality and patient safety.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the RuPatient electronic heart record (EHR) system in real clinical practice for extracting and structuring medical data.

**Material and methods.** Extraction and recognition of data using EHR from various following sources: outpatient records, statements, routine medical reports, epicrisis and other structured and unstructured medical information based on the developed technology of intelligent text analytics, optical character recognition, for specified words and phrases, and the use of machine learning elements. A particular criterion for evaluating the effectiveness of EHR is the time spent on filling out electronic medical records compared to real clinical practice.

**Results.** The time of entering and processing information by the recognition system of medical documentation included in the RuPatient EHR was shorter than in standard practice (20,3±1,4 minutes, 25,1±1,5 minutes, respectively,  $p < 0,001$ ), the average time of recognition of documents was 30±4,3 seconds. During the ROC analysis, we determined that the threshold value that allows high accuracy to recognize images of discharge epicrisis using the RuPatient system was 83,5% with an area under the curve (AUC) value of 0,76.

**Conclusions.** The developed RuPatient EHR has a medical documentation recognition module for creating structured data based on AI technology elements and can be used in creating an electronic medical history and accumulation of structured data for the implementation of tasks for the practical and scientific use of big data and AI projects in medicine. When using the RuPatient system, the burden on medical

staff during document management can be reduced and access to primary medical information simplified.

**Keywords:** AI, machine learning, deep learning, data processing, automation, healthcare, medicine, RuPatient, electronic health record, optical character recognition, natural language processing.

**Relationships and Activities.** The source of funding is the federal budget (state task no. AAAA20-120013090084-6).

Komkov A. A.\* ORCID: 0000-0001-7159-1790, Mazaev V. P. ORCID: 0000-0002-9782-0296, Ryazanova S. V. ORCID: 0000-0001-6776-0694, Kobak A. A. ORCID: 0000-0002-9010-4780, Bazaeva E. V. ORCID: 0000-0002-5405-5459, Samochatov D. N. ORCID: 0000-0002-5230-2006, Koshkina E. V. ORCID: 0000-0001-9040-6757, Bushueva E. V. ORCID: 0000-0001-6628-0138, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
artemkomkov@gmail.com

**Received:** 28/10-2022

**Revision Received:** 02/11-2022

**Accepted:** 09/11-2022

**For citation:** Komkov A. A., Mazaev V. P., Ryazanova S. V., Kobak A. A., Bazaeva E. V., Samochatov D. N., Koshkina E. V., Bushueva E. V., Drapkina O. M. Application of the program for artificial intelligence analytics of paper text and segmentation by specified parameters in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3458. doi:10.15829/1728-8800-2022-3458. EDN PAJBKC

ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система, ИИ — искусственный интеллект, МИС — медицинская информационная система, ОРС — оптическое распознавание символов, ЭМК — электронная медицинская карта, ePAT — electronic patient-authored text data (электронные текстовые данные, созданные пациентом), AUC — площадь под кривой.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Медицинская информационная система RuPatient включает в себя модуль распознавания печатной медицинской документации на основе оптического распознавания языка и машинного обучения.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Время, затрачиваемое на внесение необходимой информации в электронную медицинскую карту, было достоверно меньше при использовании системы RuPatient, чем внесение стандартным способом.
- Качество изображения для успешного распознавания системой должно быть не <85% по данным субъективной оценки пользователя.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- RuPatient electronic health record includes a module for recognizing printed medical documentation based on optical character recognition and machine learning.

#### What might this study add?

- The time spent on entering the necessary information into the electronic medical record was significantly less when using the RuPatient than in the standard way.
- The image quality for successful recognition by the system must be at least 85% according to the user's subjective assessment.

## Введение

Развитие новых технологий с внедрением элементов искусственного интеллекта (ИИ) в медицине все больше обращено к практическому клиническому применению и обеспечению ключевых практических вопросов, включая усовершенствование в использовании рутинных клинических данных, для повышения практической значимости, стандартизации, конфиденциальности и безопасности пациентов [1].

В более широком плане улучшение лечения зависит от полноценной информации, необходимой для принятия решений и снижения вероятности медицинских ошибок [2].

Потенциал новых технологий далеко не реализован, и следует рассматривать внедрение простых доступных новых технологий на основе использования наблюдений и медицинских данных и их распознавание. При этом открытые базы данных будут иметь первостепенное значение для разработки и применения в моделях ИИ. Это позволит воспроизводить результаты, сравнивать точность различных методов и подходов и обосновывать научные выводы [3].

Цель — оценить эффективность медицинской информационной системы (МИС) RuPatient в реальной клинической практике для извлечения и структурирования медицинских данных.

### Технологическое обеспечение

Веб-сервис RuPatient представляет собой МИС для медицинских учреждений с модулем аналитики на базе ИИ и продвинутым современным интерфейсом. Основной целью использования системы RuPatient является помощь медицинским специалистам в выполнении рутинных задач, в т.ч. с помощью стандартной процедуры анализа и внесения данных. Для реализации данной цели была создана МИС с модулем распознавания документации и функцией обмена данными непосредственно с пациентом при помощи встроенного чата.

Техническая часть разработки выполнена как набор программного обеспечения, состоящего из серверной и клиентской части. Доступ к сервису предоставляется из браузера, установленного на устройстве клиента. Серверная часть сервиса реализовывалась на языке программирования PHP версии 8.1. В качестве Backend (программно-аппаратная часть сервиса) фреймворка использовалась Symfony версии 6.1. На сервер устанавливалась операционная система Ubuntu версии 20.04. В качестве менеджера процессов использовалась PHP-fpm. В качестве веб-сервера использовалась NGINX. В качестве базы данных используется MySQL версии 5.8. Backend предоставляет REST API (программный интерфейс приложения), через которое с ним взаимодействовала клиентская часть сервиса. В качестве способа передачи данных использова-

лась HTTP запросы, данные передаются в формате JSON. Клиентская часть сервиса реализуется при помощи фреймворка ReactJS версии 18 и стандарта ECMAScript 9. Взаимодействие с сервером реализуется при помощи асинхронных запросов к API. В качестве менеджера пакетов используется npm актуальной версии. Для сборки клиентской части веб-сервиса используется WebPack версии 5.74.0.

Аналитический модуль печатной медицинской документации автоматизирует процесс работы врача с документами, распознавая текст и вставляя различные поля заключений в соответствующие поля веб-сервиса. Также добавлена возможность распознавания паспорта, полиса и страхового пенсионного свидетельства. Сервис распознавания работает в три этапа; на первом этапе происходит предобработка изображений при помощи алгоритмов, представленных в библиотеке OpenCV: кадрирование, увеличение кривых яркость-контрастность, подавление шумов. Далее изображение попадает в нейросеть детекции, для которой использовалась модель DBNet, которая определяет блоки текста на изображении. Для распознавания текста используется модель RobustScanner. Все модели представлены в открытом фреймворке MMOCR и обучались на специально подготовленных датасетах.

Разработанный прототип программного обеспечения веб-сервис RuPatient упрощает работу медперсонала в медицинских учреждениях за счет автоматизации и цифровизации работы с данными пациентов<sup>1,2</sup>.

## Материал и методы

Извлечение и распознавание данных с применением МИС проводилось из выписных эпикризов на основе разработанной технологии интеллектуальной аналитики текста, оптического распознавания знаков, по заданным словам и фразам, и применения элементов машинного обучения. В исследование включены две группы врачей стационара ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ: группа 1 обрабатывала выписные эпикризы и заполняла электронные медицинские карты (ЭМК) стандартным способом, группа 2 — использовала систему RuPatient (не менее 3 врачей в каждой группе). Врачи были обучены использованию системы распознавания RuPatient, после распознавания (группа 2), либо рутинным методом без использования системы распознавания (группа 1), данные заносятся в ручном режиме в систему ЕМИАС

<sup>1</sup> Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В. и др. Государственная регистрация программы для ЭВМ "Медицинская информационная система RuPatient в формате веб-интерфейса" № 2021664147. Россия; 2021.

<sup>2</sup> Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В. и др. Государственная регистрация программы для ЭВМ "Медицинская информационная система RuPatient. Система интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам" № 2021664092. Россия; 2021.

Таблица 1

Исходные данные пациентов  
и распознаваемые данные (n=72)

Характеристики	Значение
Возраст, лет	57,9±8,2
Мужской пол, n (%)	37 (51,4%)
Количество страниц, n	112
Время распознавания, сек	30±4,3
Показатель качества изображений при ОРС, %	87,9±8,2

(Единая медицинская информационно-аналитическая система). Использовались данные больных кардиологического профиля. Значительный эффект распознавания был получен при использовании модели оптического распознавания символов (ОРС) и машинного обучения, компьютерного зрения и нейросетей. Оценка качества распознаваемых изображений (наличие артефактов, достаточное разрешение, размытости и т.п.) осуществлялась специалистами после фотографирования/сканирования эпикризов, где за 100% принималось идеальное качество (отсутствие артефактов, высокое разрешение, отсутствие размытости и шума), 0% — плохое качество (много артефактов, шума, размытости, низкое разрешение).

Частным критерием оценки эффективности МИС использовано время, затраченное на заполнение ЭМК по сравнению с реальной клинической практикой [4]. После перераспределения первичного массива данных была проведена корректировка. Окончательная проверка верифицирующей части и предварительная оценка эффективности были проведены с учетом чувствительности и специфичности при сопоставлении машинных и наблюдательных данных по оценке МИС. Положительным результатом работы системы принималось распознавание системой >80% полей диагноз, анамнез, жалобы, состояние, рекомендации.

Примененная система, включающая элементы обработки естественного языка (NLP — Natural Language Processing), и интеллектуальный анализ текста использовались для захвата, извлечения и анализа данных о симптомах, заболеваниях, результатов клинического осмысливания и технологических данных.

Статистическая обработка выполнялась в SPSS 26 (IBM) и Excel (Microsoft). Переменные представлялись как среднее (М) ± стандартное отклонение (SD), для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t-критерий Стьюдента. Для выявления предикторов успешного распознавания большинства полей использовался анализ характеристической кривой (ROC) с расчетом площади под кривой (AUC) и порогового значения с его специфичностью и чувствительностью.

## Результаты

Первичные данные заносились как при непосредственном контакте с пациентом, так и удаленно через встроенный чат. Программа производила стандартизацию названий из данных, полученных от пациента, корректировку и автоматическое внесение в соответствующие поля. Результат считался позитивным, если система правильно определяет названия ≥80% 5 основных полей данных: диагноз, жалобы, анамнез, состояние, рекомендации.

В исследование были включены данные 72 пациентов, 37 (51,4%) из них были мужчины (таблица 1). Средний возраст пациентов составил 57,9±8,2 лет. Всего было распознано 112 страниц выписных эпикризов, среднее время распознавания каждой страницы при этом составило 30±4,3 сек. Среднее качество изображений при ОРС по данным субъективной оценки врачей составило 87,9±8,2%.

По основным характеристикам вносимых данных 1 и 2 группы не различались (таблица 2). Время, затрачиваемое на внесение необходимой информации в ЭМК, было достоверно меньше при использовании системы RuPatient, чем стандартным способом — 25,1±1,5 и 20,3±1,4 мин для 1 и 2 групп, соответственно (p<0,001). При заполнении в "ручном" режиме, без системы распознавания, врачи определяли все поля с 100%-ной точностью, при этом система давала положительный результат (≥80% полей распознавались правильно) в 87%.

Таблица 2

Исходные данные пациентов и их документов данные по группам (n=72)

Характеристики	Группа 1. Врачи, заполняющие ЭМК стандартным способом (n=41)	Группа 2. Врачи, заполняющие ЭМК с использованием системы RuPateint (n=31)	p
Возраст, лет	59,3±8,6	56,1±7,5	0,107
Мужской пол, n (%)	22 (53,7%)	15 (48,4%)	0,709
Количество страниц, n	63	49	0,714
Время внесения, мин	25,1±1,5	20,3±1,4	<0,001
Время распознавания, сек	29,5±4,8	30,6±3,6	0,280
Показатель качества изображений при ОРС, %	89,0±7,5	86,3±9,0	0,166
Использование чата, n (%)	6 (14,6%)	3 (9,7%)	0,529
Позитивный результат распознавания полей, n (%)	41 (100%)	27 (87,1%)	0,147

Примечание: ОРС — оптическое распознавание символов, ЭМК — электронная медицинская карта.

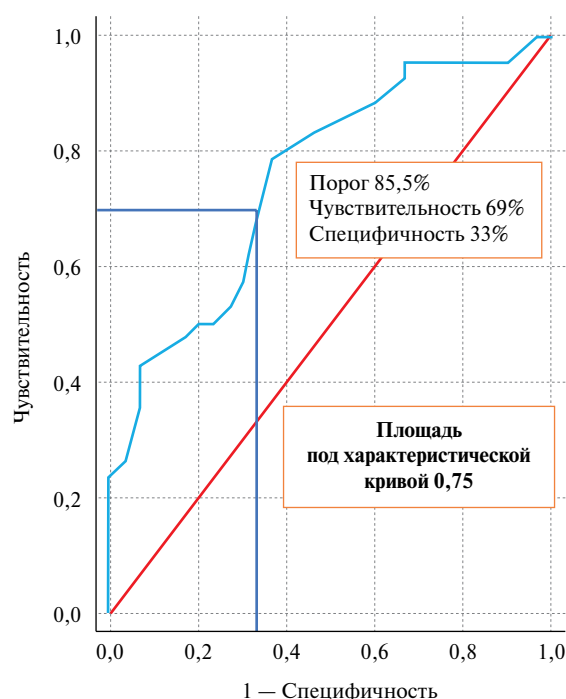
Пороговое значение качества изображений при ОРС, которое позволяет с наиболее высокой точностью распознавать изображения выписных эпикризов с помощью системы RuPatient, составило 85,5% с чувствительностью 69% и специфичностью 33% со значением AUC 0,75 ( $p < 0,001$ ), что указывает на достаточно хорошее качество теста (рисунок 1).

По результатам контрольного исследования и оценкам результативности RuPatient, получена достаточная диагностическая точность с приемлемой частотой ложноположительных результатов, чувствительностью, специфичностью и AUC рабочих характеристик при опросе. Результаты показали, что эффективность анализа данных была выше у сотрудников с продолжительным опытом обработки первичного материала, чем среди лиц, вновь включенных в опрос.

Веб-сервис RuPatient внедряется в работу медицинского учреждения. После проведенного тестирования и устранения недостатков сервиса функционал был улучшен, расширен и применен в работе практикующих врачей ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ.

## Обсуждение

Необходимость в получении медицинских данных в структурированном формате мотивируется несколькими стимулами, важнейшими из которых могут быть сокращение времени для экспертного анализа, использование данных для масштабной автоматизированной обработки и уменьшение времени прочтения текстов свободного изложения [5]. Возможность анализировать большие объемы данных, полученных на протяжении продолжительного периода времени, для построения научных заключений и для лечения, профилактики известных и редких заболеваний, становится очевидной. Несмотря на технологический прогресс в разработке автоматизированных систем при создании и использовании клинической информации, применение системы анализа и генерирования структурированных данных востребовано<sup>3</sup>. Этим требованиям соответствует система обработки данных RuPatient. Этот проект направлен на повышение эффективности клинически значимых данных в структурированной и кодируемой неструктурированной информации для заполнения определенных форм и шаблонов, востребованных как элементы цифровой трансформации здравоохранения на основе анализа больших данных. Имеющиеся современные системы сократили время скрининга



Источник кривой

— Качество изображения при ОРС %

— Опорная линия

Рис. 1 Характеристическая кривая связи качества изображений с точностью распознавания МИС RuPatient.

Примечание: ОРС — оптическое распознавание символов.

для поиска кандидатов для участия в клинических испытаниях или в выявлении побочных действий лекарств [6].

Стремление к созданию единого контура данных в отечественном здравоохранении может быть реальным путем улучшения здоровья и благополучия населения. Применение алгоритмов машинного обучения с целью адекватного принятия клинических решений при использовании больших данных с новыми коммуникационными технологиями позволит повысить результативность федеральных проектов в области здравоохранения<sup>4</sup>.

Текущая версия системы RuPatient позволяет достичь диагностической эффективности, сравнимой с получаемой медицинскими экспертами, особенно в областях, связанных с распознаванием изображений. Дальнейшие исследования могут быть направлены на другие типы медицинской визуализации, такие как магнитно-резонансная томография и другие медицинские практики, не связанные с изображениями.

<sup>3</sup> Аналитический отчет по сегменту рынка ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ. <https://academpark.com/upload/medialibrary/362/36244984677a893f2c2d4a0080de0105.pdf>. (2022 Oct 11).

<sup>4</sup> Федеральный проект "Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)". <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/tsifra> (2022 Oct 11).

Применение интерфейсов обмена данных позволит перейти различным клиникам на единый стандарт ЭМК.

Исследования, основанные на клинически значимых потребностях, подкрепленные адекватным дизайном и ориентированные на цели клинической практики дали заметные результаты. Стремление к устойчивым образовательным программам через целенаправленное обучение, ориентированным на медицинских работников в сотрудничестве с заинтересованными сторонами из инженерных областей, позволит создать новые возможности на основе ИИ в медицине [7].

В будущем программы анализа данных могут быть направлены на обработку собственных записей пациентов с переводом их в структурированную форму. Это позволит учитывать потребности пациентов, выраженные с помощью электронных текстовых данных, созданных пациентом (electronic patient-authored text data, ePAT), и даст дополнительные возможности для понимания проблем больных. Новое видение информации о пациенте в системе ePAT может отчетливо проявиться в получении информации о состоянии здоровья. Оценка симптомов в режиме реального времени с помощью обработки естественного языка и интеллектуального анализа текста, может иметь существенное значение для системы здравоохранения, ориентированной на пациента [8].

При том что доступ к ЕМИАС связан с вычислительными трудностями, объем информации, предоставляемой непосредственно пациентами, открывает новые горизонты для точной медицины, описания субклинических симптомов и создания персональных библиотек здоровья, как это предусмотрено национальной программой модернизации здравоохранения<sup>5</sup>.

Анализ обработанных структурированных медицинских записей из социальных сетей — новая область исследований для развития ИИ. Обеспечение однородности данных для инфраструктур, используемых для сбора, хранения и анализа личных данных и клинической информации пациентов, относится к проблеме стандартизации при использовании ИИ в медицине [9].

<sup>5</sup> Национальные проекты "Здравоохранение" и "Демография". <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxranenie>. (2022 Oct 11).

## Литература/References

1. He J, Baxter SL, Xu J, et al. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med*. 2019;25(1):30. doi:10.1038/S41591-018-0307-0.
2. Ahsani-Estahbanati E, Gordeev VS, Doshmangir L. Interventions to reduce the incidence of medical error and its financial burden in health care systems: A systematic review of systematic reviews. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.875426/FULL.

*На пути к стандартизации неструктурной медицинской информации*

Доказано, что приложения ИИ расширяют наши возможности моделирования, диагностики, классификации и прогнозирования заболеваний в широком диапазоне клинических областей и различных сценариев [10]. Эти доказательства часто ограничиваются лабораторными и тестовыми сценариями. Данные из общедоступных репозиториях, клинических регистров, клинических испытаний и баз данных постоянно используются для разработки и проверки моделей ИИ, демонстрирующих отличные результаты в контексте соответствующих дизайнов исследований [11]. Однако существует огромная потребность в улучшении методологических отчетов и повышении надежности моделей [12]. Объяснимый ИИ — это растущая область исследований, которая будет отвечать потребностям в понимании клинических данных и данных о здоровье [13]. Сочетание моделирования ИИ и объяснимых стратегий будет иметь большую клиническую ценность при диагностике и лечении заболеваний, позволяя системам здравоохранения повышать качество всеобщего охвата услугами здравоохранения, реагировать на чрезвычайные ситуации<sup>6</sup>.

## Заключение

Разработанная МИС RuPatient имеет модуль распознавания медицинской документации для создания структурированных данных на основе элементов технологий ИИ может использоваться как необходимый элемент при создании электронной истории болезни и накоплении структурированных данных для реализации задач по практическому и научному использованию больших данных и проектов ИИ в медицине. При использовании системы RuPatient может быть снижена нагрузка на медперсонал при выполнении документооборота и упрощен доступ к первичной медицинской информации.

**Отношения и деятельность.** Источник финансирования — федеральный бюджет (гос.задание № AAAA-A20-120013090084-6).

<sup>6</sup> Use of artificial intelligence on the rise, but its impact on health still limited, new study finds. <https://www.who.int/europe/news/item/27-09-2022-use-of-artificial-intelligence-on-the-rise--but-its-impact-on-health-still-limited--new-study-finds>. (2022 Oct 11).

3. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J*. 2019;6(2):94. doi:10.7861/FUTUREHOSP.6-2-94.
4. Komkov AA, Mazaev VP, Ryazanova SV, et al. First study of the RuPatient health information system with optical character recognition of medical records based on machine learning. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3080. (In Russ.) Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В. и др. Первое исследование

- дование медицинской информационной системы RuPatient по автоматическому распознаванию медицинской документации на основе "машинного обучения". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3080. doi:10.15829/1728-8800-2021-3080.
5. Kalkman S, van Delden J, Banerjee A, et al. Patients' and public views and attitudes towards the sharing of health data for research: A narrative review of the empirical evidence. J Med Ethics. 2022;48(1):3-13. doi:10.1136/MEDETHICS-2019-105651.
6. Fogel DB. Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. Contemp Clin Trials Commun. 2018;11:156. doi:10.1016/J.CONCTC.2018.08.001.
7. Paranjape K, Schinkel M, Panday RN, et al. Introducing Artificial Intelligence Training in Medical Education. JMIR Med Educ. 2019;5(2). doi:10.2196/16048.
8. Dreisbach C, Koleck TA, Bourne PE, et al. A systematic review of natural language processing and text mining of symptoms from electronic patient-authored text data. Int J Med Inform. 2019;125:37-46. doi:10.1016/J.IJMEDINF.2019.02.008.
9. Zinchenko VV, Khoruzhaya AN, Sharova DE, et al. Standardization in regulating artificial intelligence systems in Russian healthcare. Kazan medical Journal. 2021;102(6):923-33. (In Russ.) Зинченко В.В., Хоружая А.Н., Шарова Д.Е. и др. Стандартизация в области регулирования технологий искусственного интеллекта в российском здравоохранении. Казанский медицинский журнал. 2021;102(6):923-33. doi:10.17816/KMJ2021-923.
10. Ahsan MM, Luna SA, Siddique Z. Machine-Learning-Based Disease Diagnosis: A Comprehensive Review. Healthcare. 2022;10(3):541. doi:10.3390/healthcare10030541.
11. Weissler EH, Naumann T, Andersson T, et al. The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. Trials. 2021;22. doi:10.1186/s13063-021-05489-x.
12. Tourangeau R. Survey Reliability: Models, Methods, and Findings. J Surv Stat Methodol. 2021;9(5):961. doi:10.1093/JSSAM/SMAA021.
13. Xu F, Uszkoreit H, Du Y, et al. Explainable AI: A Brief Survey on History, Research Areas, Approaches and Challenges. In: Natural Language Processing and Chinese Computing. ISBN 978-3-030-32235-9. 2019:563-574. doi:10.1007/978-3-030-32236-6\_51.

# Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний

Николаев Н. А.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>2</sup>, Ливзан М. А.<sup>1</sup>, Скирденко Ю. П.<sup>1</sup>, Горшков А. Ю.<sup>2</sup>, Горбенко А. В.<sup>1</sup>, Дроздова Л. Ю.<sup>2</sup>, Андреев К. А.<sup>1</sup>, Блох А. И.<sup>1,3</sup>, Гаус О. В.<sup>1</sup>, Захарова Т. Д.<sup>1</sup>, Плотникова О. В.<sup>1</sup>, Федорин М. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; <sup>2</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФБУН "Омский НИИ природно-очаговых инфекций" Роспотребнадзора. Омск, Россия

**Цель.** Представление сведений о диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении постковидного синдрома при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, а также профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

**Материал и методы.** Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование, с участием 1120 человек (92,1% генеральной совокупности — всех работников организации), в т.ч. 195 мужчин (67,3% генеральной совокупности) и 925 женщин (79,5% генеральной совокупности), включающее заполнение Анкеты выявления постковидного (COVID-19 — COrona Virus Disease 2019) синдрома (ПС), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника количественной оценки приверженности (КОП-25п). Потенциальную приверженность лечению рассматривали в программе для ЭВМ "СКОПА". Статистическую обработку данных выполняли инструментами, адаптированными для медицинских и медико-биологических исследований (язык программирования Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas) и "Statistica 6.13" (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** 47% респондентов отметили наличие хотя бы одного симптома, снижающего качество жизни и/или работоспособность. Во всех подвыборках женщины отмечали симптомы чаще, чем мужчины. Наиболее информативными показателями, связанными с постковидным синдромом, являются возраст (Mann-Whitney U test,  $p=0,042$ ), количество симптомов ПС (Mann-Whitney U test,  $p=0,001$ ), выраженность симптома ПС (Mann-Whitney U test,  $p=0,004$ ) и приверженность медицинскому сопровождению (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,021$ ). Повышенный уровень тревоги связан со всеми анализируемыми симптомами, уровень депрессии с 6-ю симптомами, возраст с 5-ю симптомами, недостаточная приверженность лекарственной терапии с 3-мя симптомами.

**Заключение.** Целесообразно включение анкеты выявления ПС в программы комплексного опроса лиц, проходящих медицинские осмотры. Необходима разработка алгоритмов лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающих количество и выраженность отдельных симптомов отдельно для мужчин и женщин с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19, а также возраста и маркеров тревоги, депрессии и приверженности лечению.

**Ключевые слова:** анкета, постковидный синдром, тревога, депрессия, приверженность лечению.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 28/11-2022

Принята к публикации 02/12-2022



**Для цитирования:** Николаев Н. А., Драпкина О. М., Ливзан М. А., Скирденко Ю. П., Горшков А. Ю., Горбенко А. В., Дроздова Л. Ю., Андреев К. А., Блох А. И., Гаус О. В., Захарова Т. Д., Плотникова О. В., Федорин М. М. Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3484. doi:10.15829/1728-8800-2022-3484. EDN HUBDME

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: med@oms-osma.ru

[Николаев Н. А. — профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3758-4930, Драпкина О. М. — директор, академик РАН, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ливзан М. А. — д.м.н., член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Скирденко Ю. П. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Горбенко А. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9703-9371, Дроздова Л. Ю. — к.м.н., руководитель лаборатории поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4529-3308, Андреев К. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9976-573X, Блох А. И. — к.м.н., ассистент кафедры эпидемиологии, руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ORCID: 0000-0002-0756-2271, Гаус О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-9370-4768, Захарова Т. Д. — инспектор управления по медицинской деятельности и развитию регионального здравоохранения, ORCID: 0000-0001-8999-9727, Плотникова О. В. — д.м.н., зав. кафедрой гигиены труда, профпатологии, ORCID: 0000-0002-0696-3516, Федорин М. М. — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-0238-4664].

## MARKIZ study: screening for post-COVID-19 syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for noncommunicable diseases

Nikolaev N. A.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>2</sup>, Livzan M. A.<sup>1</sup>, Skirdenko Yu. P.<sup>1</sup>, Gorshkov A. Yu.<sup>2</sup>, Gorbenko A. V.<sup>1</sup>, Drozdova L. Yu.<sup>2</sup>, Andreev K. A.<sup>1</sup>, Blokh A. I.<sup>1,3</sup>, Gaus O. V.<sup>1</sup>, Zakharova T. D.<sup>1</sup>, Plotnikova O. V.<sup>1</sup>, Fedorin M. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University. Omsk; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>3</sup>Omsk Research Institute of Natural Focal Infections. Omsk, Russia

**Aim.** To provide data on the diagnostic and prognostic value of questionnaire survey for post-COVID-19 syndrome during screening and regular medical check-ups of employees, as well as preventive medical examinations.

**Material and methods.** This single-center cross-sectional comparative study involved 1120 people (92.1% of the general population — all employees of the organization), including 195 men (67.3% of the general population) and 925 women (79.5% of the general population). All participants filled out the post-COVID-19 syndrome (PS) detection questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale and the QAA-25p Adherence Assessment Questionnaire. Potential adherence to treatment was calculated using the SCOPA software. Statistical processing was performed using tools adapted for medical and biomedical research (Python language; Sklearn, NumPy, Pandas libraries) and Statistica 6.13 (StatSoft Inc., USA).

**Results.** As a result, 47% of respondents noted at least one symptom that reduces the quality of life and/or performance efficacy. In all subsamples, women reported symptoms more frequently than men. The most informative indicators associated with post-COVID-19 syndrome are age (Mann-Whitney U test,  $p=0.042$ ), number of PS symptoms (Mann-Whitney U test,  $p=0.001$ ), severity of PS symptom (Mann-Whitney U test,  $p=0.004$ ) and adherence to health care (Kruskal-Wallis H test,  $p=0.021$ ). An increased level of anxiety is associated with all the analyzed symptoms, depression level with 6 symptoms, age with 5 symptoms, insufficient compliance with 3 symptoms.

**Conclusion.** PS questionnaire should be included in a comprehensive survey program of persons undergoing medical examinations. It is necessary to develop algorithms for the treatment and diagnosis of patients that take into account the number and severity of individual symptoms separately for men and women with consideration to their COVID-19 epidemiological status, as well as age and markers of anxiety, depression, and adherence to treatment.

**Keywords:** questionnaire, post-COVID syndrome, anxiety, depression, adherence to treatment.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the State Assignment № 05600031-21 "Introduction of technology for patient-centered treatment of patients with noncommunicable diseases based on adherence management" (№ 64.3-2021) for the period of 2021-2023.

Nikolaev N. A.\* ORCID: 0000-0002-3758-4930, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Skirdenko Yu. P. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Gorbenko A. V. ORCID: 0000-0001-9703-9371, Drozdova L. Yu. ORCID: 0000-0002-4529-3308, Andreev K. A. ORCID: 0000-0001-9976-573X, Blokh A. I. ORCID: 0000-0002-0756-2271, Gaus O. V. ORCID: 0000-0001-9370-4768, Zakharova T. D. ORCID: 0000-0001-8999-9727, Plotnikova O. V. ORCID: 0000-0002-0696-3516, Fedorin M. M. ORCID: 0000-0002-0238-4664.

\*Corresponding author: med@omsk-osma.ru

**Received:** 16/11-2022

**Revision Received:** 28/11-2022

**Accepted:** 02/12-2022

**For citation:** Nikolaev N. A., Drapkina O. M., Livzan M. A., Skirdenko Yu. P., Gorshkov A. Yu., Gorbenko A. V., Drozdova L. Yu., Andreev K. A., Blokh A. I., Gaus O. V., Zakharova T. D., Plotnikova O. V., Fedorin M. M. MARKIZ study: screening for post-COVID-19 syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for noncommunicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3484. doi:10.15829/1728-8800-2022-3484. EDN HUBDME

ПС — постковидный синдром, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Подтверждена возможность выявления постковидного (COVID-19) синдрома (ПС) при комплексном анкетировании лиц, проходящих периодические и профилактические медицинские осмотры.

#### Что добавляют результаты исследования?

- В анкете для выявления ПС обосновано выделение оценки вклада появления/усиления когнитивных нарушений у респондентов в виде отдельного вопроса. Получены данные о тесной связи ПС с тревогой, депрессией и приверженностью лечению, что делает целесообразным включение соответствующих опросников в комплексную анкету медицинских осмотров.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The possibility of detecting post-COVID-19 syndrome was confirmed in a comprehensive survey of people undergoing screening and regular medical check-ups.

#### What might this study add?

- In the post-COVID-19 syndrome detection questionnaire, singling out the cognitive impairment assessment in respondents in the form of a separate question is justified. Data have been obtained on the close association of post-COVID-19 syndrome with anxiety, depression, and adherence to treatment, which makes it reasonable to include the relevant questionnaires in a comprehensive medical questionnaire.

## Введение

В 2021г Омским государственным медицинским университетом (ОмГМУ) и Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ) было организовано и выполнено одноцентровое одномоментное сравнительное исследование МАРКИЗ (Мониторинг эффективности Анкетирования для выявления симптомов и факторов Риска неИнфекционных Заболеваний), основной целью которого стала разработка унифицированной анкеты выявления отягощенной наследственности, жалоб, симптомов, характерных неинфекционных заболеваний и состояний для применения при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, а также профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

Был определен широкий круг задач, включающий, в частности, анализ анамнеза респондентов в отношении новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019), признаках постковидного синдрома (ПС) и их взаимосвязи с проявлениями тревоги или депрессии и приверженностью лечению.

Необходимость мониторинга ПС очевидна. Высокая мутационная активность вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) является глобальной проблемой, приобретающей особую значимость на фоне появления новых, все более активно распространяющихся вариантов. Изменение патогенности и вирулентности новых штаммов SARS-CoV-2 приводит к "мозаичности" клинических проявлений и тяжести течения заболевания, что ухудшает дифференциальную диагностику, усложняет подходы к лечению и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [1]. Широкое распространение варианта SARS-CoV-2 "дельта", имеющего повышенную контагиозность и сродство S-белка вируса к ангиотензинпревращающему ферменту-2 с пониженной узнаваемостью вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами [2-4], последующее вытеснение его вариантом "омикрон" с большим количеством мутаций в спайковом (шиповидном) белке и значимые риски возникновения новых, еще более вирулентных и патогенных мутаций при значительном количестве отдаленных осложнений, делают необходимым поиск качественных предикторов, позволяющих минимизировать такие риски.

Это тем более важно, поскольку условия, обеспечивающие продолжение пандемии COVID-19, пока сохраняются, чему в первую очередь способствует значительная доля населения, не имеющая иммунитета против COVID-19 при недостаточном охвате первичной вакцинацией и снижении мотивации к регулярной ревакцинации, что создает ус-

ловия для многократных повторных подъемов заболеваемости и формирует среду для дальнейших неблагоприятных мутаций SARS-CoV-2.

Целью публикации настоящего фрагмента исследования является представление сведений о диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении ПС.

## Материал и методы

Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование. Генеральная совокупность представлена 1215 лицами (290 мужчин — 23,9% и 925 женщин — 76,1%). В исследование с 29.09. по 20.10.2021г методом свободной сплошной выборки после проверки критериев включения и не включения (информированное добровольное согласие, полноценность и правильность заполнения анкеты исследования) было включено 1120 человек (92,1% генеральной совокупности — всех работников организации), в т.ч. 195 мужчин (67,3% генеральной совокупности) и 925 женщин (79,5% генеральной совокупности), что обеспечило достаточную репрезентативность исследовательской выборки.

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг. Дизайн и программа исследования одобрены Локальным этическим комитетом (протокол № 128 от 3 февраля 2021г). Подробное изложение дизайна исследования и общая характеристика исследовательской выборки опубликованы ранее [5].

Участники исследования отвечали на 125 вопросов электронной анкеты, составленной в соответствии с методическими рекомендациями "Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения"<sup>1</sup>.

Для достижения цели настоящего фрагмента исследования анализировали данные, сформированные на основании заполнения респондентами "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)"<sup>2</sup>. ПС определен как "стойкие симптомы и/или отсроченные или долгосрочные осложнения по истечении 4 нед. с момента появления симптомов" [6], "Госпитальной шкалы тревоги и депрессии" [7] и опросника Количественной оценки потенциальной приверженности лечению (КОП-25п) [8].

Для повышения точности анализа вопрос 3.3. стандартной анкеты выявления ПС был разделен на два автономных ("появление/усиление усталости, и/или мышеч-

<sup>1</sup> Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Издание 2-е. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2020.

<sup>2</sup> Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) (утв. Министерством здравоохранения РФ 2 июля 2021г) <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401330284/>.

Таблица 1

Доля утвердительных ответов респондентов в анкете выявления ПС, %;  
в скобках — доля респондентов, отметивших признак  
как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Количество ответов, указанных как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*				Нет подтверждения COVID-19	
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии		Мужчины	Женщины
1 из 9	18,5 (14,8)	15,4 (15,4)	20 (6,6)	29,7 (15,4)	16,3 (6,5)	18,8 (7,4)
2 из 9	18,5 (-)	15,4 (4,4)	13,3 (-)	17,6 (8,8)	3,3 (0,7)	10,1 (2,5)
3 из 9	11,1 (-)	17,6 (4,4)	- (-)	6,6 (-)	7,2 (2)	5,8 (1,1)
4 из 9	11,1 (3,7)	5,5 (2,2)	- (-)	8,8 (-)	3,3 (-)	5,4 (1,1)
5 из 9	- (-)	6,6 (2,2)	- (-)	3,3 (-)	- (-)	2,5 (0,4)
6 из 9	- (-)	6,6 (-)	- (-)	- (-)	0,7 (-)	0,5 (-)
7 из 9	- (-)	2,2 (-)	- (-)	- (-)	0 (-)	0,5 (-)
8 из 9	- (-)	1,1 (-)	- (-)	- (-)	1,3 (-)	0,4 (0,2)
9 из 9	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)

Примечание: \* — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

ных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов" и "появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга").

Потенциальную приверженность лечению (лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, общую приверженность лечению) рассчитывали в программе для ЭВМ "СКОПА" (свидетельство 2017615773 РФ).

Для оценки диагностической и прогностической ценности анкетирования в отношении ПС, была сформирована выборка респондентов, указавших на наличие хотя бы одного симптома ПС, распределенная в три стратифицированных по полу подвыборки — с подтвержденной ковид-пневмонией (подвыборка 1), с установленным диагнозом COVID-19, но без ковид-пневмонии (подвыборка 2), и без установленного (лабораторно подтвержденного) диагноза COVID-19 (подвыборка 3).

Статистическая обработка данных выполнена инструментами, адаптированными для медицинских и медико-биологических исследований. Уровнем значимости  $\alpha$  устанавливали вероятность  $<0,05$ . Оценивая  $p$ -level, гипотезу  $H_0$  на уровне значимости " $p$ " принимали при  $p > \alpha$  и отклоняли при  $p < \alpha$ . За ошибку первого рода (отклонение правильной гипотезы  $H_0$ ) принимали величину  $\alpha$ , за ошибку второго рода (неверное принятие  $H_0$ , когда верна альтернативная  $H_1$ ) — величину  $\beta$ . Различия в несвязанных выборках оценивали методами непараметрической статистики (Mann-Whitney U test; Kruskal-Wallis H test). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное ( $M$ ), выборочное стандартное отклонение ( $SD$ ), медиана ( $Me$ ), минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значения, интерквартильный размах ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Математическую и статистическую обработку результатов проводили в программных пакетах "Microsoft 2010" (язык программирования Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas) и "Statistica 6.13" (StatSoft Inc., США).

## Результаты

Из 1120 участников исследования 438 (39,1%) отметили наличие хотя бы одного симптома ПС, снижающего качество жизни и/или работоспособность. Среди мужчин доля таких респондентов составила 35,9%, среди женщин — 50,1%. Распределение респондентов в зависимости от количества и доли ответов на отдельные вопросы анкеты было различным (таблица 1), в целом составив 67,8% у переболевших с ковид-пневмонией, 61,3% у переболевших без ковид-пневмонии и 42,7% лиц без подтвержденного COVID-19. Во всех подвыборках женщины отмечали симптомы ПС чаще, чем мужчины (70,3 vs 59,3% у переболевших с ковид-пневмонией, 65,9 vs 33,3% у переболевших без ковид-пневмонии, 44,1 vs 32% у лиц без подтвержденного COVID-19). При этом мужчины, переболевшие с ковид-пневмонией, отмечали одновременное наличие не  $>4$  симптомов из 9, а переболевшие без ковид-пневмонии — не  $>2$ . Переболевшие с ковид-пневмонией женщины отмечали до 8 симптомов одновременно, а переболевшие без ковид-пневмонии — до 5 симптомов.

Результаты оценки частоты встречаемости отдельных симптомов ПС представлены в таблице 2. Средняя частота встречаемости симптомов во всех подвыборках у женщин была существенно большей, чем у мужчин — 2,18 vs 1,33 у переболевших с ковид-пневмонией, 1,29 vs 0,47 у переболевших без ковид-пневмонии, 1,01 vs 0,72 у лиц без подтвержденного COVID-19. Привлекает внимание значительное преобладание 4-х симптомов (появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки; появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах; появление/усиление усталости и/или мышечных болей и/или

Таблица 2

Доля респондентов, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления постковидного синдрома, %; в скобках — доля респондентов, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*				Нет подтверждения COVID-19	
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии			
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	22,2 (7,4)	38,5 (8,8)	6,7 (-)	9,9 (1,1)	13,1 (2,6)	12,3 (2,7)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	22,2 (3,7)	31,9 (5,5)	- (-)	24,2 (2,2)	9,8 (0,7)	14,6 (2,2)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии внутренних органов	33,3 (7,4)	47,3 (7,7)	6,7 (-)	35,2 (7,7)	15,7 (1,3)	27,5 (6,3)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	7,4 (7,4)	13,2 (13,2)	6,7 (6,6)	7,7 (7,7)	3,3 (3,3)	3,4 (3,4)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	3,7 (-)	5,5 (1,1)	- (-)	1,1 (-)	5,2 (0,7)	3,8 (0,9)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	7,4 (-)	17,6 (5,5)	6,7 (-)	7,7 (-)	2,6 (-)	7,2 (0,5)
Появление/усиление болей в суставах	37 (3,7)	44 (12,1)	13,3 (-)	38,5 (9,9)	17 (3,3)	25,7 (5,2)
Потеря вкуса и/или обоняния	- (-)	11 (2,2)	6,7 (-)	12,1 (4,4)	2,6 (0,7)	3,1 (0,5)
Сохранение повышенной температуры	- (-)	8,8 (1,1)	- (-)	- (-)	2,6 (1,3)	3,1 (1,4)

Примечание: \* — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

Таблица 3

Доля респондентов с подтвержденным COVID-19, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления ПС, %; в скобках — доля респондентов, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность", %

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19*			
	С ковид-пневмонией		Без ковид-пневмонии	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	1,7 (2,9)	3,1 (3,3)	0,5 (-)	0,8 (0,4)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	2,3 (5,3)	2,2 (2,5)	- (-)	1,7 (1)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии внутренних органов	2,1 (5,7)	1,7 (1,2)	0,4 (-)	1,3 (1,2)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	2,2 (2,2)	3,9 (3,9)	2 (2)	2,3 (2,3)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	0,7 (-)	1,4 (1,2)	- (-)	0,3 (-)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	2,8 (-)	2,4 (11)	2,6 (-)	1,1 (-)
Появление/усиление болей в суставах	2,2 (1,1)	1,7 (2,3)	0,8 (-)	1,5 (1,9)
Потеря вкуса и/или обоняния	- (-)	3,5 (4,4)	2,6 (-)	3,9 (8,8)
Сохранение повышенной температуры	- (-)	2,8 (0,8)	- (-)	- (-)

Примечание: \* — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

головной боли и/или дизавтономии внутренних органов; появление/усиление болей в суставах) в подвыборке мужчин и женщин, переболевших с ковид-пневмонией, сохраняющиеся (за исключением первого симптома) в подвыборке женщин, перебо-

левших без ковид-пневмонии, как по сравнению с частотой ответов на другие вопросы анкеты внутри подвыборки, так и в сравнении с респондентами без установленного диагноза COVID-19 (во всех случаях Mann-Whitney U test,  $p \geq 0,05$ ).

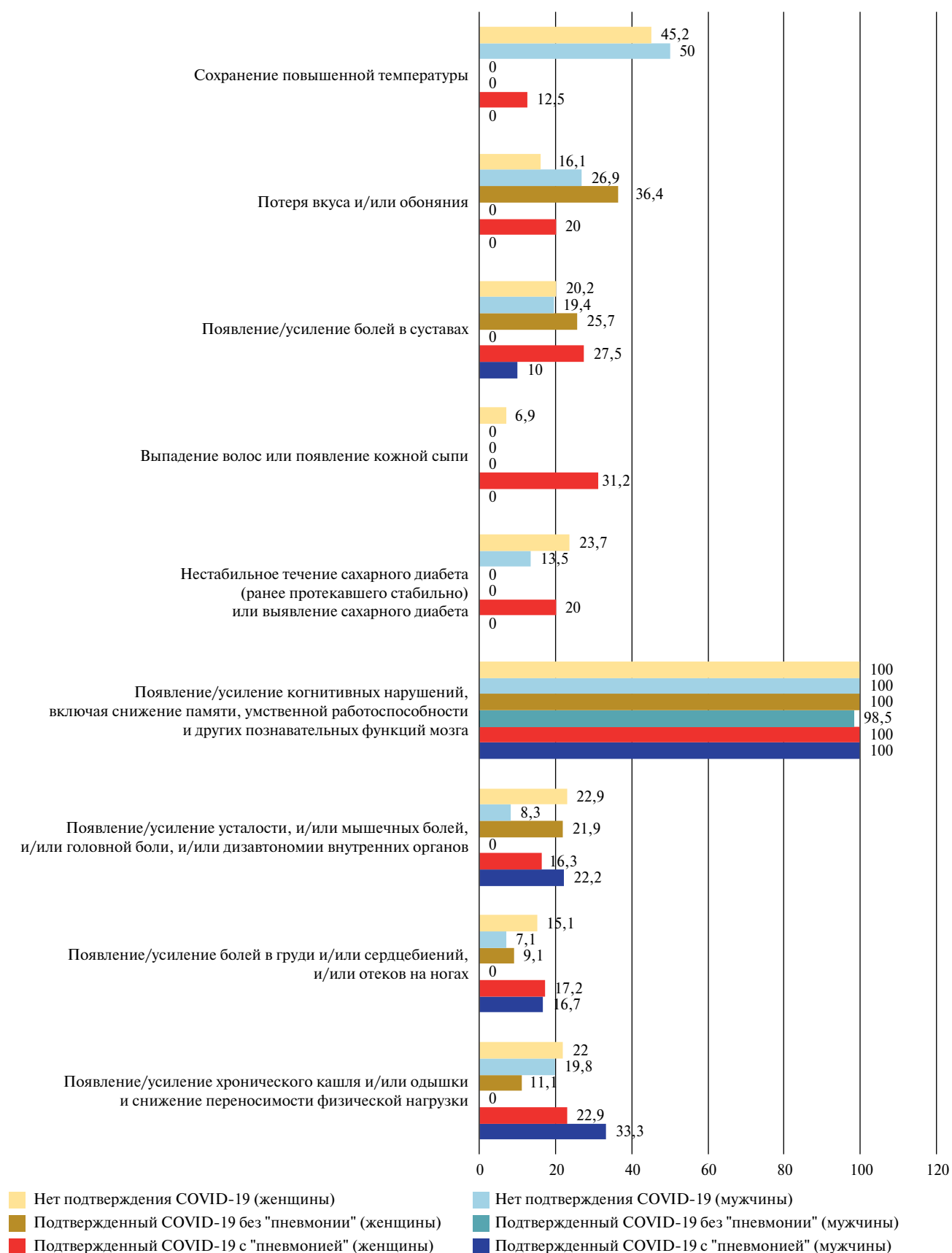


Рис. 1 Доля респондентов, отметивших признак ПС как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность" (в % от общего количества утвердительных ответов).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

Доля женщин в сравнении с мужчинами, выбравших хотя бы один утвердительный ответ в анкете выявления ПС, %; в скобках доля женщин, отметивших признак как "существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность"

Симптомы ПС, указанные как причина снижения качества жизни и/или работоспособности	Подтвержденный COVID-19* с ковид-пневмонией	Подтвержденный COVID-19* без ковид-пневмонии	Нет подтверждения COVID-19
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	1,7 (1,2)	1,5 (1,1)	0,9 (2,7)
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	1,4 (1,5)	- (2,2)	1,5 (2,2)
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов	1,4 (1)	5,3 (7,7)	1,8 (6,3)
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	1,8 (1,8)	1,2 (1,2)	1 (3,4)
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	1,5 (1,1)	1,1 (-)	0,7 (0,9)
Выпадение волос или появление кожной сыпи	2,4 (5,5)	1,2 (-)	2,8 (0,5)
Появление/усиление болей в суставах	1,2 (3,3)	2,9 (9,9)	1,5 (5,2)
Потеря вкуса и/или обоняния	11 (2,2)	1,8 (4,4)	1,2 (0,5)
Сохранение повышенной температуры	8,8 (1,1)	- (-)	1,2 (1,4)

Примечание: \* — положительный результат лабораторного исследования на наличие рибонуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. ПС — постковидный синдром.

Анализ распределения ответов по критерию "симптом, существенно снижающий качество жизни и/или работоспособность" позволил особо выделить симптом "появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга" как наиболее значимый для респондентов. Это ярко иллюстрирует распределение, представленное на рисунке 1, где видно, что у отметивших данный симптом респондентов, доля оценивших его как "существенный" во всех выборках достигает или приближается к 100%.

Сравнительный анализ частоты выявления симптомов ПС (включая дополнительно выделение существенных симптомов) у респондентов, перенесших подтвержденный COVID-19 в сравнении с респондентами без подтвержденного заболевания (таблица 3) позволил выделить у них многократно преобладающие симптомы. Так, у мужчин, переболевших с ковид-пневмонией, 5 симптомов ПС встречаются в  $\geq 2$  раза чаще (у переболевших без ковид-пневмонии — 3 симптома), у женщин в аналогичных подвыборках — 6 и 3 симптома, соответственно.

Симптомы ПС, охарактеризованные как "существенные", демонстрируют еще большие различия между выборками. В подвыборке мужчин, переболевших с ковид-пневмонией, симптомы усталости и дисавтономии встречаются в 5,7 раза, а болей

в груди в 5,3 раза чаще, чем в подвыборке мужчин без подтвержденного COVID-19. В аналогичных подвыборках женщины чаще отмечали симптомы потери вкуса и обоняния — в 4,4 раза, когнитивных нарушений — в 3,9 раза, кашля и одышки — в 3,3 раза. В подвыборках переболевших без ковид-пневмонии столь яркие различия отсутствовали за исключением симптома потери вкуса и обоняния у женщин, встречавшегося у них чаще в 8,8 раз.

При сравнительной оценке частоты встречаемости симптомов ПС внутри подвыборок (таблица 4) общее количество симптомов во всех случаях чаще встречалось у женщин. При этом "существенные" симптомы ПС демонстрировали наибольшее отличие при ответах на вопросы о выпадении волос и кожной сыпи (в 5,5 раз чаще у женщин в подвыборке переболевших с ковид-пневмонией) и болях в суставах (в 9,9 раз чаще у женщин в подвыборке переболевших без ковид-пневмонии).

Однофакторный дисперсионный анализ независимых и зависимых переменных исследовательской базы позволил выделить наиболее информативные показатели анкетирования в отношении ПС.

Для респондентов, включенных в подвыборку переболевших с ковид-пневмонией, такими факторами, вне зависимости от пола, являются возраст (Mann-Whitney U test,  $p=0,042$ ), количество симптомов ПС (Mann-Whitney U test,  $p=0,001$ ) и выраженность симптома ПС (Mann-Whitney U test,

Таблица 5

Влияние возраста, количества и выраженности симптомов ПС, уровня тревоги и депрессии и приверженности лечению на развитие ковид-пневмонии у респондентов с подтвержденным диагнозом COVID-19

Независимые переменные	Зависимые переменные	
	Подтвержденный COVID-19 с ковид-пневмонией	Подтвержденный COVID-19 без ковид-пневмонии
Возраст	0,042*	0,427
Количество симптомов постковидного синдрома	0,001*	0,07
Выраженность симптома постковидного синдрома	0,004*	0,053
Уровень тревоги	0,113	0,076
Уровень депрессии	0,984	0,895
Приверженность лекарственной терапии	0,24	0,118
Приверженность медицинскому сопровождению	0,068	0,021**
Приверженность модификации образа жизни	0,695	0,418
Приверженность лечению	0,25	0,111

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по Mann-Whitney U test, \*\* —  $p < 0,05$  по Kruskal-Wallis H test.

$p=0,004$ ). Для респондентов, включенных в подвыборку переболевших без ковид-пневмонии, таким фактором, вне зависимости от пола, является только приверженность медицинскому сопровождению (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,021$ ) (таблица 5).

Симптомы ПС оказались по-разному связаны с независимыми переменными анкеты (таблица 6). Хронический кашель, одышка и снижение толерантности к нагрузке были значимо связаны с тревогой и депрессией (Kruskal-Wallis H test,  $p=4,5 \times 10^{-5}$  и  $p=6,34 \times 10^{-5}$ ), и приверженностью медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и лечению (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,021$ ,  $p=0,047$  и  $p=0,043$ ). Боль в груди, сердцебиение и развитие отеков значимо связаны только с тревогой и депрессией (Kruskal-Wallis H test,  $p=8,72 \times 10^{-9}$  и  $p=0,001$ ). Усталость, мышечные боли и дизавтономии связаны с тревогой, депрессией и возрастом респондентов (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,000$ ,  $p=0,005$  и  $p=0,01$ ). Когнитивные нарушения связаны только с тревогой и депрессией (Mann-Whitney U test,  $p=2,63 \times 10^{-6}$  и  $p=0,000$ ). Нестабильное течение сахарного диабета продемонстрировало статистически значимую связь со всеми независимыми переменными, за исключением приверженности модификации образа жизни. Выпадение волос и кожная сыпь связаны с возрастом, уровнем тревоги и приверженностью лекарственной терапии (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,004$ ,  $p=0,009$  и  $p=0,042$ ). С возрастом, тревогой и депрессией связана суставная боль (Kruskal-Wallis H test,  $p=1,51 \times 10^{-12}$ ,  $p=0,029$  и  $p=0,000$ ). Потеря вкуса и обоняния связаны с тревогой и приверженностью лекарственной терапии (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,000$  и  $p=0,046$ ). Гипертермия связана с возрастом и уровнем тревоги (Kruskal-Wallis H test,  $p=0,04$  и  $p=0,006$ ).

Повышенный уровень тревоги оказался единственной независимой переменной, связанной

со всеми 9-ю анализируемыми симптомами ПС, уровень депрессии маркировал 6 симптомов, возраст — 5 симптомов, недостаточная приверженность лекарственной терапии — 3 симптома.

## Обсуждение

Как показали многочисленные исследования (Carfi A, et al., 2020, Bergwerk M, et al., 2021, Huang C, et al., 2021), подтверждаемые развитием эпидемиологической ситуации сезона 2022г, в мире продолжается распространение новых, различных, в т.ч. высоко вирулентных и более патогенных мутаций COVID-19, активность которых, несмотря на волнообразный характер пандемии, остается высокой, а качество прогнозов распространения и превенция рисков — при этом все еще недостаточны [2-4]. Учитывая это, в настоящем фрагменте исследования продемонстрирована целесообразность включения "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)" в программы комплексного анкетирования лиц, проходящих периодические и профилактические медицинские осмотры, и диспансеризацию, как минимум, на период активной циркуляции в популяции коронавирусной инфекции COVID-19.

Однако при дальнейшем использовании анкеты авторы считают целесообразным разделить вопрос 3.3. на два, заполняемых и анализируемых отдельно, в формулировках: 3.3.А "Оцените вклад появления/усиления усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии (функциональные нарушения регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов) как причины снижения качества жизни и/или работоспособности" и 3.3.Б "Оцените вклад появле-

Таблица 6

Влияние возраста, уровня тревоги и депрессии и приверженности лечению на симптомы ПС

Зависимые переменные	Независимые переменные						
	Возраст	Уровень тревоги	Уровень депрессии	Приверженность лекарственной терапии	Приверженность медицинскому сопровождению	Приверженность модификации образа жизни	Приверженность лечению
Появление/усиление хронического кашля и/или одышки и снижение переносимости физической нагрузки	0,101	$4,5 \times 10^{-5**}$	$6,34 \times 10^{-5**}$	0,078	0,021**	0,0469**	0,043**
Появление/усиление болей в груди и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах	0,1691	$8,72 \times 10^{-9**}$	0,000**	0,182	0,283	0,567	0,269
Появление/усиление усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дисавтономии внутренних органов	0,01**	0,000**	0,005**	0,135	0,428	0,368	0,318
Появление/усиление когнитивных нарушений, включая снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга	0,692	$1,63 \times 10^{-6*}$	0,000*	0,667	0,547	0,187	0,949
Нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета	0,001**	0,001**	$3,57 \times 10^{-5**}$	0,022**	0,04**	0,217	0,029**
Выпадение волос или появление кожной сыпи	0,004**	0,009**	0,075	0,042**	0,108	0,256	0,062
Появление/усиление болей в суставах	$1,51 \times 10^{-12**}$	0,029**	0,000**	0,76	0,504	0,161	0,802
Потеря вкуса и/или обоняния	0,086	0,000**	0,117	0,046**	0,127	0,282	0,06
Сохранение повышенной температуры	0,04**	0,006**	0,008**	0,465	0,429	0,093	0,681

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по Mann-Whitney U test, \*\* —  $p < 0,05$  по Kruskal-Wallis H test.

ния/усиления когнитивных нарушений (снижение памяти, умственной работоспособности и других познавательных функций мозга) как причины снижения качества жизни и/или работоспособности", включив указанные изменения в регламентирующие федеральные документы. В пользу такого решения, прежде всего, свидетельствуют полученные данные о высокой диагностической ценности изолированного вопроса о симптомах когнитивных функций (таблица 2, рисунок 1).

По мнению авторов временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"<sup>3</sup>, продолжает нарастать важность выявления

таких состояний, как "Long Covid". Поэтому нам представляется значимым, что в исследовании показана возможность использования анкетирования не только для определения индивидуальной лечебно-профилактической траектории пациента с выявленными симптомами ПС, но и для формирования информационной эпидемиологической базы, способной послужить основой выработки организационных решений в сфере профилактики и охраны здоровья лиц, перенесших COVID-19, с учетом анализа здоровья отдельных контингентов, в т.ч. количества и выраженности симптомов ПС.

При этом следует обратить внимание на сложность таких решений, прежде всего связанную с "мозаичностью" симптомов, достаточно часто выявляемых у участников медицинских осмотров при отрицательных результатах лабораторного исследования на вирус SARS-CoV-2, либо антитела к нему, а также отрицающих факт заболевания COVID-19.

<sup>3</sup> Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17" (утв. Министерством здравоохранения РФ 14.12.2022г), <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405843095/>.

Указанное может привести к риску принятия значительного количества медицинских решений, связанных с потенциально необоснованным консультированием и дополнительным обследованием таких пациентов, что способно создавать избыточную нагрузку на систему здравоохранения и приводить к дополнительным затратам материальных и финансовых ресурсов.

Для того чтобы минимизировать риски таких потерь, с учетом результатов настоящего исследования, целесообразно разработать формализованные алгоритмы лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающие количество и выраженность отдельных симптомов ПС отдельно для мужчин и женщин, с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19 — лица с установленным диагнозом COVID-19 и подтвержденной ковид-пневмонией; лица с установленным диагнозом COVID-19, но без ковид-пневмонии; лица без установленного диагноза COVID-19. При этом последняя группа лиц, безусловно, требует дальнейшего углубленного изучения в отношении диагностики и мониторинга ПС, поскольку вопрос рисков и тяжести постковидных осложнений в среднесрочном и долгосрочном периоде у таких пациентов наименее изучен.

Безусловно важными являются новые данные о тесной связи ПС с тревогой, депрессией и приверженностью лечению, что делает целесообразным включение соответствующих опросников в комплексную анкету медицинских осмотров. Более подробно вопросы выявления тревоги и депрессии и количественной оценки приверженности лечению будут рассмотрены в следующих статьях.

**Ограничения исследования.** Поскольку последним днем заполнения электронной анкеты исследовательской выборки было 20 октября 2021г, в исследование были включены лица, переболевшие циркулирующими на указанную дату вариантами SARS-CoV-2, при этом отсутствовали лица, инфицированные вариантом "омикрон" (SARS-CoV-2 B.1.1.529), распространившимся в России позднее, но в настоящее время вытеснившим другие варианты SARS-CoV-2. Таким образом, регистрируемые в исследовании проявления ПС относятся к ранее циркулирующим вариантам вируса, и не могут быть прямо экстраполированы на проявления ПС после заболевания, вызванного SARS-CoV-2 B.1.1.529. Также к ограничениям исследования авторы относят неустраняемые недостатки анкетирования, как исследовательского инструмента: потенциальное уменьшение надежности и качества предоставляемых сведений в связи с невозмож-

ностью получения объективной системной информации о мнениях, мотивах и ценностях респондентов; возможное смещение выборки, связанное с образовательным уровнем и социальным статусом респондентов; потенциальный риск искажения информации при заполнении анкеты, связанный с невозможностью дифференцировать совокупность личных представлений респондентов от совокупности представлений, сформировавшихся под влиянием социума.

**Этические вопросы и защита персональной информации.** Проведение настоящего исследования осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией<sup>4</sup>, Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика" ГОСТ Р 52379-2005 от 25.09.05<sup>5</sup> и руководящими документами International Conference on Harmonization — Good Clinical Practice (ICH GCP). В целях исполнения статьи 93 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011г "Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации" и перечисленных выше документов, каждый респондент подписал надлежащее информированное согласие на обработку своих персональных данных в целях настоящего исследования.

## Заключение

Включение "Анкеты выявления постковидного (COVID-19) синдрома (последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции)" в программы комплексного анкетирования лиц, проходящих медицинские осмотры в настоящее время целесообразно. Необходима разработка алгоритмов лечебно-диагностических траекторий пациентов, учитывающие количество и выраженность отдельных симптомов ПС отдельно для мужчин и женщин, с учетом их эпидемиологического статуса в отношении COVID-19, а также учитывающие дополнительные маркеры — возраст, тревога, депрессия, приверженность лечению.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках государственного задания № 05600031-21 "Внедрение технологии пациенто-ориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью" (№ 64.3-2021) на период 2021-2023гг.

<sup>4</sup> World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed 05.01.2022.

<sup>5</sup> ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика". Национальный стандарт Российской Федерации. М.; 2006.

## Литература/References

1. Livzan MA, Drapkina OM, Nikolaev NA, et al. Algorithms for adult outpatient care of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its Assumption. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2916. (In Russ.) Ливзан М.А., Драпкина О.М., Николаев Н.А. и др. Алгоритмы амбулаторной медицинской помощи взрослым пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и подозрением на нее. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2916. doi:10.15829/1728-8800-2021-2916.
2. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. N Engl J Med. 2021;385:1474-84. doi:10.1056/NEJMoa2109072.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603.
4. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;10270(397):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. Nikolaev NA, Drapkina OM, Livzan MA, et al. Evaluation of the effectiveness of a questionnaire to identify symptoms and risk factors for the development of non-communicable diseases (MARKIZ study): study design and general characteristics of the research sample. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(6):54-60. (In Russ.) Николаев Н.А., Драпкина О.М., Ливзан М.А. и др. Оценка эффективности анкетирования для выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний (исследование "маркиз"): дизайн исследования и общая характеристика исследовательской выборки. Профилактическая медицина. 2022;25(6):54-60. doi:10.17116/profmed20222506154.
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
7. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:361-70. doi:10.1111/j.16000447.1983.tb09716.x.
8. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Medical news of the North Caucasus. 2018;13(1,2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1,2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.

## Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В.,  
Чашин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С.

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

Крайне важным представляется наряду с эффективностью и безопасностью изучение выраженности гуморального и клеточного иммунитета при проведении не только вакцинации, но и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2).

**Цель.** Сравнительная оценка иммуногенности (гуморальный и клеточный иммунитет) различных (гетерологичных и гомологичных) схем ревакцинации против COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) в рамках проспективного наблюдательного исследования.

**Материал и методы.** У лиц в возрасте  $\geq 18$  лет при отсутствии противопоказаний к вакцинации использовались два вида вакцин при первичной вакцинации и ревакцинации: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Пациентам I группы выполнялось введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации; пациентам II группы — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации; пациентам III группы — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации и Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации; пациентам IV группы — КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации. Всем участникам в динамике (на каждом этапе вакцинации, ревакцинации и через 12 мес. после первичной вакцинации) определяли уровень IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) вируса SARS-CoV-2 и Т-клеточный иммунитет (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2.

**Результаты.** Максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации отмечается в I и III исследуемых группах вакцинированных лиц. Кроме того, в I, III и IV исследуемых группах отмечен достоверный ( $p < 0,0001$ ) прирост уровня IgG ко II этапу ревакцинации, наиболее выраженный у лиц III группы. Кроме того, отмечен значимо ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень IgG на I и II этапе ревакцинации (Визит 3 и 4) среди вакцинированных Гам-КОВИД-Вак — 520 и 540 BAU/мл, соответственно, по сравнению с IV группой вакцинированных КовиВак — 467 и 478 BAU/мл, соответственно. Максимальный

и достоверный прирост уровня активных Т-клеток ко II этапу ревакцинации (Визит 4) отмечен в I ( $p < 0,0001$ ) и III ( $p < 0,0022$ ) группах вакцинированных лиц, где он составил 11 и 12, соответственно, что позволяет считать результат положительным ( $> 8$ ). При этом уровень активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 к Визиту 4 (II этап ревакцинации) отмечен во II (14,5) и IV (12) группах вакцинированных.

**Заключение.** Применение векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак в качестве бустерной дозы как в гомологичной, так и гетерологичной схеме вакцинации против вируса SARS-CoV-2 наиболее эффективно для стимуляции и гуморального (IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) вируса SARS-CoV-2), и Т-клеточного (реагирование на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2) поствакцинального ответа.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, вакцинация, ревакцинация, иммуногенность, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, COVID-19.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 16/11-2022

Рецензия получена 16/11-2022

Принята к публикации 21/11-2022



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чашин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С. Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483. EDN XMCZAE

## Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2

Drapkina O. M., Berns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chaschin M. G., Litinskaya O. A., Savicheva A. A., Pokrovskaya M. S. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Along with efficacy and safety, it is extremely important to study the severity of humoral and cellular immunity during not only vaccination, but also revaccination against the Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

**Aim.** To compare the immunogenicity (humoral and cellular immunity) of various (heterologous and homologous) revaccination regimens against coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a prospective observational study.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svberns@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бернс С. А.\* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., главный врач консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-4316-254X, Жданова О. В. — врач терапевт консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-3492-7395, Чашин М. Г. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Литинская О. А. — к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Савичева А. А. — клиническийординатор, ORCID: 0000-0003-0068-8071, Покровская М. Г. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131].

**Material and methods.** In individuals aged  $\geq 18$  years, in the absence of contraindications to vaccination, two following types of vaccines were used for primary vaccination and revaccination: Gam-COVID-Vac and CoviVac. Group I patients received Gam-COVID-Vac at each stage of primary and secondary vaccination; patients of group II — Gam-COVID-Vac at each stage of primary vaccination, CoviVac at each stage of re-vaccination; patients of group III — CoviVac at each stage of primary vaccination and Gam-COVID-Vac at each stage of revaccination; patients of group IV — CoviVac at each stage of primary and secondary vaccination. All participants (at each stage of vaccination, revaccination and 12 months after the primary vaccination) were determined the level of IgG to the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike (S) protein and T-cell immunity to SARS-CoV-2.

**Results.** The maximum level of IgG at the second stage of revaccination was observed in groups I and III. In addition, in groups I, III and IV, a significant ( $p < 0.0001$ ) increase in IgG level by the second stage of revaccination was noted, the most pronounced in group III. In addition, there was a significantly ( $p < 0.05$ ) higher level of IgG at I and II stages of revaccination (Visit 3 and 4) among those vaccinated with Gam-COVID-Vac — 520 and 540 BAU/ml, respectively, compared with group IV vaccinated with CoviVac — 467 and 478 BAU/ml, respectively. The maximum and significant increase in active T-cells by the second stage of revaccination (Visit 4) was noted in groups I ( $p < 0.0001$ ) and III ( $p < 0.0022$ ) of vaccinated individuals, where it amounted to 11 and 12, respectively, which allows to consider the result positive ( $> 8$ ). At the same time, the level of active T cells responding to SARS-CoV-2 nucleocapsid Ag stimulation by Visit 4 (stage II of revaccination) was noted in groups II (14,5) and IV (12).

**Conclusion.** The use of the Gam-COVID-Vac vaccine as a booster dose in both homologous and heterologous vaccination regimens against the SARS-CoV-2 virus is most effective for stimulation and humoral and T-cell post-vaccination response.

**Keywords:** SARS-CoV-2, vaccination, revaccination, immunogenicity, humoral immunity, cellular immunity, COVID-19.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Berns S.A.\* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Ryzhakova L.N. ORCID: 0000-0002-4316-254X, Zhdanova O.V. ORCID: 0000-0002-3492-7395, Chaschin M.G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Litinskaya O.A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Savicheva A.A. ORCID: 0000-0003-0068-8071, Pokrovskaya M.S. ORCID: 0000-0001-6985-7131.

\*Corresponding author:  
svberns@yandex.ru

**Received:** 16/11-2022

**Revision Received:** 16/11-2022

**Accepted:** 21/11-2022

**For citation:** Drapkina O.M., Berns S.A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L.N., Zhdanova O.V., Chaschin M.G., Litinskaya O.A., Savicheva A.A., Pokrovskaya M.S. Comparative assessment of the immunogenicity of various revaccination regimens against the SARS-CoV-2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3483. doi:10.15829/1728-8800-2022-3483. EDN XMCZAE

АТ — антитела, САТУРН — Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19, Т-СПОТ — Т-клеточный иммунитет, Ag — антиген, COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром).

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Концепция ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 направлена на поддержание протективного иммунитета путем введения бустерных доз вакцин (гомологичных и гетерологичных), однако данных об эффективности применения различных схем в настоящее время недостаточно.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Наиболее высокий уровень IgG наблюдается у лиц, первично вакцинированных и ревакцинированных Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто первично вакцинировался КовиВак, а ревакцинировались — Гам-КОВИД-Вак.
- Ревакцинация векторной вакциной как в гомологичной, так и в гетерологичной схеме более эффективна для стимуляции и гуморального, и Т-клеточного иммунного ответа.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The SARS-CoV-2 revaccination aims to maintain protective immunity by administering booster doses of vaccines (homologous and heterologous), but data on the effectiveness of different regimens is currently insufficient.

#### What might this study add?

- The highest level of IgG is observed in individuals who were initially vaccinated and revaccinated with Gam-COVID-Vac, as well as in those who were initially vaccinated with CoviVac and revaccinated with Gam-COVID-Vac.
- Revaccination with a vector vaccine in both homologous and heterologous regimens is more effective in stimulating both humoral and T-cell immune responses.

## Введение

В конце 2019г в Китайской народной республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), названной Всемирной организацией здравоохране-

ния (ВОЗ) коронавирусной болезнью 2019 COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), продолжается и по настоящее время.

В связи с высокой контагиозностью и частотой тяжелого течения заболевания постановлением Правительства РФ от 31.01.2020г № 66 "О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих" новая коронавирусная инфекция (COVID-19, код по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) — В 34.2 "Коронавирусная инфекция неуточненная") добавлена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, наряду с особо опасными инфекциями (чума, холера, оспа), утвержденных ранее постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004г.

Во всем мире по состоянию на 28.10.2022г было зарегистрировано 626 337 158 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в т.ч. 6 566 610 случаев смерти, согласно данным ВОЗ. В настоящее время основным способом специфической профилактики коронавирусной инфекции служит вакцинация против вируса SARS-CoV-2.

По состоянию на 25.10.2022г было введено 12 830 378 906 доз вакцины. При этом количество полностью вакцинированных лиц на 100 человек населения составило в США 67,63, во Франции и Германии — 77,48 и 78,02, соответственно, в РФ — 52,98<sup>1</sup>.

В настоящее время в РФ зарегистрированы вакцины разного механизма действия против COVID-19: векторные ("Гам-КОВИД-Вак-Лео", "Спутник Лайт", "Гам-КОВИД-Вак-М", "Гам-КОВИД-Вак" — капли назальные, "Салнавак" — капли назальные), вакцины на основе пептидных антигенов ("ЭпиВакКорона", "АВРОРА-КоВ"), вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная ("КовиВак") и вакцина субъединичная рекомбинантная ("Конвасэл")<sup>2</sup>.

Серьезной проблемой в рамках вакцинации против вируса SARS-CoV-2 является снижение эффективности вакцин, обусловленное рядом причин и в первую очередь — появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2. Полагают, что подобного рода осложнений можно избежать при использовании ревакцинации [1]. Концепция ревакцинации заключается в поддержании протективного иммунитета путем введения бустерных доз вакцин (гомологических и гетерологических)<sup>3</sup>.

Очевидно, что для формирования надежного "коллективного" иммунитета необходимо обеспечить широкую прослойку населения с устойчивым длительным иммунитетом [2, 3]. Более того, с учетом высокой частоты мутаций, свойственной вирусам, обоснованной представляется разработка вакцин, предназначенных для выработки антител (АТ) к иным белкам вируса, среди которых выделяют не только S-белок, но и белок оболочки (envelope protein, E-белок), мембранный белок (membrane protein, М-белок) и нуклеокапсидный белок (nucleocapsid protein, N-белок). Альтернативным и наиболее перспективным кандидатом на успешную вакцину можно считать N-белок, как наиболее иммуногенный в отношении и гуморального, и клеточного иммунитета. Находясь внутри вируса, этот белок не может вызывать антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) и не вызывает выработку нейтрализующих АТ. Однако это не противоречит его потенциальной вакцинной протективности, т.к. он вызывает мощный клеточный ответ, включая локальный легочный, который, по мнению многих ученых, играет ключевую роль в защите от повторных заражений перенесших COVID-19, независимо от уровня АТ<sup>4</sup>.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка иммуногенности (гуморальный и клеточный иммунитет) различных (гетерологических и гомологических) схем ревакцинации против COVID-19 в рамках проспективного наблюдательного исследования.

## Материал и методы

Анализ вакцинированных лиц выполнен в рамках исследования САТУРН ("Сравнительная оценка реактогенности и иммуногенности гетерологических схем вакцинации против COVID-19", государственное задание № 122013100211-8), которое проводится на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Изучалось применение различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 (гомологические и гетерологические схемы) на основе двух вакцин: Гам-КОВИД-Вак и КовиВак. Все участники исследования имели возможность выбрать, какой вакциной прививаться.

**КовиВак** — вакцина против COVID-19 на основе инактивированного вируса производства ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова" РАН содержит антиген инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 (штамм AYDAR-1, инактивирован β-пропиолактоном).

<sup>4</sup> Регистрационное удостоверение ЛП-006395 от 11.08.2020 Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Филиал "Медгамал" ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России). [https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423\[2020\]\\_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/0001460267/0000615293/%D0%9B%D0%9F006423[2020]_0.pdf). (16 March 2021).

<sup>1</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data n.d. WHO. <https://covid19.who.int/>. (12 October 2022).

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 16. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf). (18.08.2022).

<sup>3</sup> WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination 2021. <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination-Update-22-December-2021>. (12 April 2022).

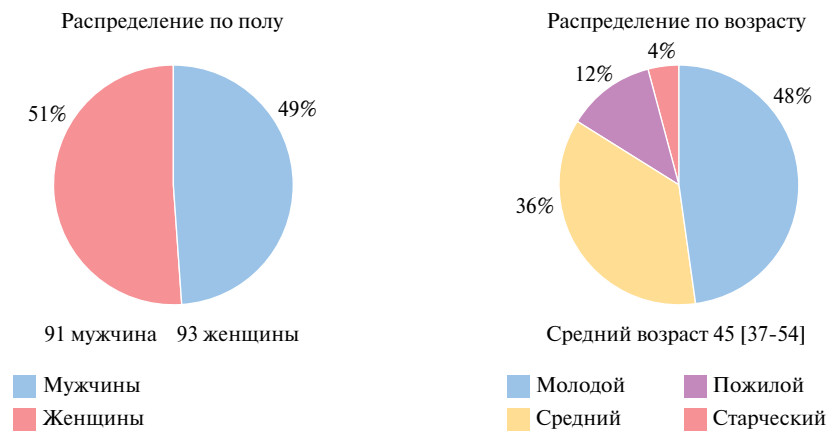


Рис. 1 Общая группа вакцинированных с распределением по полу и возрасту.

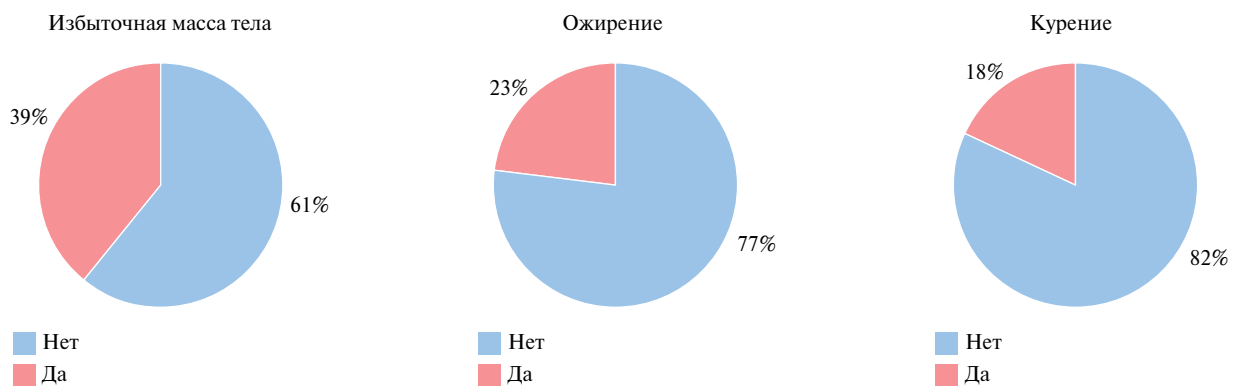


Рис. 2 Общая группа вакцинированных с распределением по наличию ожирения и курения.



Рис. 3 Общая группа вакцинированных с распределением по наличию патологии органов дыхания, пищеварения и сердечно-сосудистой системы.

**Гам-КОВИД-Вак** состоит из двух компонентов (двух векторов). Компонент 1 содержит рекомбинантные аденовирусные частицы 26 серотипа, в которых содержится ген белка S вируса SARS-CoV-2. Компонент 2 — аденовирусные рекомбинантные частицы 5 серотипа, которые содержат ген белка S вируса SARS-CoV-2.

**Критерии включения:** возраст  $\geq 18$  лет; отсутствие противопоказаний к вакцинации; подписание информированного согласия.

**Критерии исключения/невключения:** наличие противопоказаний к вакцинации; перенесенная ранее новая коронавирусная инфекция; предшествовавшая вакцина-

Таблица 1

**Динамика уровня IgG к рецептор-связывающему домену  
поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2**

Группа вакцинированных	Визит 3	Визит 4	p
I (n=97)	520 [478; 561]*	540 [540; 561]*	<0,0001
II (n=7)	540 [509,5; 550,5]	499 [483,25; 545,5]	0,0796
III (n=42)	478 [111,5; 520]	540 [520; 540]	<0,0001
IV (n=38)	467 [162; 520]*	478 [248; 540]*	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]; \* —  $p_{I-IV} < 0,05$ .

ция против вируса SARS-CoV-2; отказ от участия в исследовании.

В настоящем исследовании запланировано проведение пяти визитов: Визит 1 (исходный — I этап первичной вакцинации), Визит 2 (14/21 день — II этап первичной вакцинации), Визит 3 (I этап ревакцинации — через 6 мес. после введения первого компонента при первичной вакцинации), Визит 4 (II этап ревакцинации), Визит 5 — через 12 мес. после I этапа первичной вакцинации.

*Исследуемые группы вакцинированных лиц:*

*Группа I (n=97)* — введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации;

*Группа II (n=7)* — Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной вакцинации, КовиВак на каждом этапе повторной вакцинации;

*Группа III (n=42)* — КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации;

*Группа IV (n=38)* — введение КовиВак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации.

На Визите 1 проводилось получение письменного Информированного согласия, сбор анамнеза. Кроме того, у всех участников на всех визитах проводился сбор жалоб и объективный осмотр, забор крови для проведения иммунологического анализа (определение уровня специфических АТ к гликопротеину SARS-CoV-2 IgG; определение уровня специфических АТ к гликопротеину SARS-CoV-2 IgM (качественный); определение уровня IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2); измерение температуры тела. Кроме того, на Визитах 1, 3 и 5 осуществлялся забор крови для определения Т-клеточного иммунитета (Т-СПОТ) к SARS-CoV-2: панель А — количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Spike antigens (поверхностный антиген, Ag), панель В — количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Nucleocapsid antigens (ядерный Ag).

Проводилась оценка параметров безопасности: общая частота всех нежелательных явлений; частота локальных и системных поствакцинальных реакций; частота аллергических и неврологических поствакцинальных осложнений.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование субъекту предоставлялась письменная информация и устное разъяснение о целях, задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с уча-

тием в исследовании. Кроме того, субъекты были поставлены в известность о добровольном характере участия в исследовании и о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи.

Клинико-анамнестическая характеристика участников исследования, получавших различные вакцины против вируса SARS-CoV-2, представлена на рисунках 1-3. В общей группе вакцинированных отмечено практически одинаковое количество мужчин и женщин — 91 (51%) и 93 (49%), соответственно. Распределение по возрасту показало наибольший процент лиц молодого (48%) и среднего возраста (36%). Пожилые лица составили 12%, лица старческого возраста — 4%. Средний возраст — 45 [37; 54] лет. У 39% вакцинированных лиц отмечена избыточная масса тела и у 23% — ожирение, курили 18% вакцинированных. Патология органов дыхания встречалась у 8%, органов пищеварения у 21%, сердечно-сосудистой системы у 29% вакцинированных лиц.

#### Статистические методы

Для статистической обработки результатов применяли программы IBM SPSS v. 24 и MedCalc v. 20.104. Переменные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), для долей и частот данные представлены в процентах. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных в двух группах использовался критерий U-Манна-Уитни, в трех и более группах — критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же индивидуумом, использовался критерий Фридмана. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценка силы связи коэффициентов корреляции проводилась в соответствии со шкалой Чеддока. Оценка зависимости количественных переменных от факторов проводилась с помощью метода линейной регрессии. Уровень значимости различий считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

С целью оценки выраженности гуморального иммунитета проведен анализ уровня IgG. В таблице 1 представлена динамика уровня IgG (BAU/мл) к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2

Таблица 2

Динамика уровня активных Т-клеток,  
реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2

Группа вакцинированных	Визит 3	Визит 4	p
I (n=97)	7 [2; 23]	11 [3; 28]	<0,0001
II (n=7)	18 [6,5; 55,5]	17,5 [12,75; 34,25]	0,1763
III (n=42)	4 [1,5; 6]	12 [5; 24]	0,0022
IV (n=38)	5 [1,25; 10,75]	6 [2; 10,5]	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75].

Таблица 3

Динамика уровня активных Т-клеток,  
реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2

Группа вакцинированных	3 визит	4 визит	p
I (n=97)	3 [0; 8]*	4 [0; 8]*	>0,05
II (n=7)	3 [1; 5]	14,5 [9,75; 21,5]	>0,05
III (n=42)	4 [1; 8,5]	6 [3; 15]	>0,05
IV (n=38)	10,5 [3; 22]*	12 [6,5; 25,75]*	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q25; Q75]; \* —  $p_{I-IV} < 0,05$ .

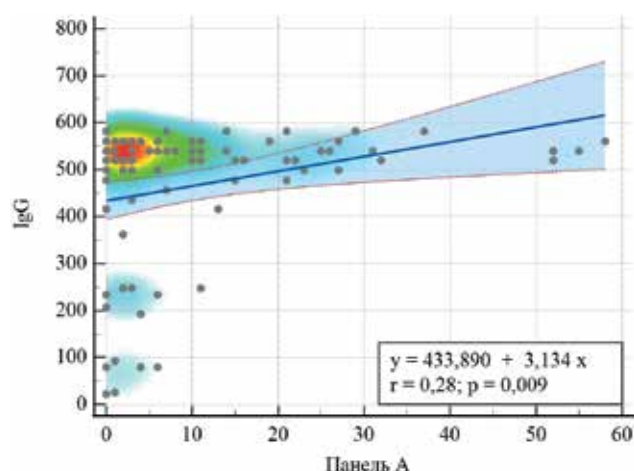


Рис. 4 График регрессионной функции с тепловой картой, характеризующий зависимость титра IgG от значения Панели А (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Spike (поверхностный) Ag SARS-CoV-2).

Примечание: цветовым градиентом обозначена плотность точек на диаграмме: от участков с наибольшей плотностью (красный) к более разреженным (голубой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

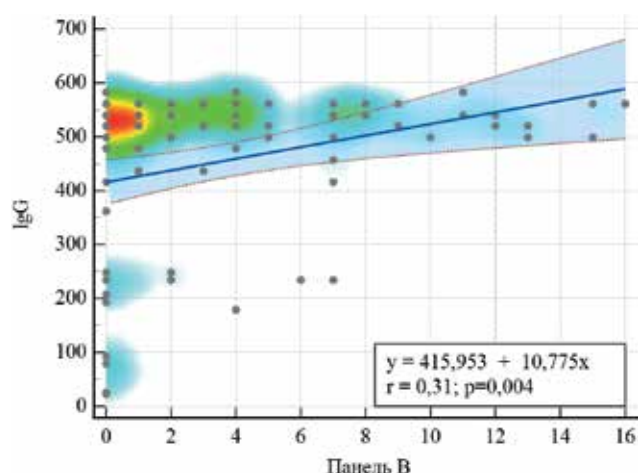


Рис. 5 График регрессионной функции с тепловой картой, характеризующий зависимость титра IgG от значения Панели В (активные Т-клетки, реагирующие на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2).

Примечание: цветовым градиентом обозначена плотность точек на диаграмме: от участков с наибольшей плотностью (красный) к более разреженным (голубой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на I (Визит 3) и II (Визит 4) этапах ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации отмечается в I (введение Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе первичной и повторной вакцинации) и III (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации) группах вакцинированных лиц ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в I, III и IV группах отмечен достоверный ( $p < 0,0001$ ) прирост уровня IgG ко II этапу ревакцинации, наиболее выраженный

у лиц III группы (КовиВак на каждом этапе первичной вакцинации, Гам-КОВИД-Вак на каждом этапе повторной вакцинации).

Кроме того, отмечен значимо ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень IgG на I и II этапе ревакцинации (Визит 3 и 4) среди вакцинированных Гам-КОВИД-Вак — 520 и 540 BAU/мл, соответственно, по сравнению с IV группой, вакцинированных КовиВак — 467 и 478 BAU/мл, соответственно.

Анализ напряженности клеточного иммунитета проводился посредством изучения уровня ак-

тивных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) и Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2.

В таблице 2 представлена динамика уровня активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2. Интерпретация исследования:  $\geq 8$  — результат положительный;  $\leq 4$  — результат отрицательный; 5-7 — результат пограничный.

Показано, что максимальный и достоверный прирост уровня активных Т-клеток ко II этапу ревакцинации (4 Визит) отмечен в I ( $p < 0,0001$ ) и III ( $p < 0,0022$ ) группах вакцинированных лиц, где он составил 11 и 12, соответственно, что позволяет считать результат положительным ( $> 8$ ).

В этих же группах вакцинированных лиц прослежена динамика уровня активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 (таблица 3). К 4 Визиту (II этап ревакцинации) положительный уровень активных Т-клеток ( $> 8$ ) отмечен во II (14,5) и IV (12) группах вакцинированных, причем значимые ( $p < 0,05$ ) различия продемонстрированы между I и IV группами на обоих этапах ревакцинации.

С помощью регрессионного анализа выявлены статистически значимые зависимости умеренной силы ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,009$ ) между уровнем IgG и активных Т-клеток, реагирующих на стимуляцию Spike (поверхностный) антиген (Ag) SARS-CoV-2 (рисунок 4), а также между уровнем IgG и активных Т-клеток ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,004$ ), реагирующих на стимуляцию Nucleocapsid (ядерный) Ag SARS-CoV-2 (рисунок 5).

## Обсуждение

Крайне важным представляется наряду с эффективностью и безопасностью изучение выраженности гуморального и клеточного иммунитета при проведении не только вакцинации, но и ревакцинации против вируса SARS-CoV-2. В работе Accors E, et al. было показано, что вакцинация 3 дозами вакцины с мРНК COVID-19, по сравнению с невакцинацией и получением 2 доз, была связана с формированием иммунной защиты как от штамма Омикрон, так и от штамма Дельта SARS-CoV-2, хотя более высокие коэффициенты вероятности ассоциации с инфекцией Омикроном предполагают меньшую защиту от штамма Омикрон, чем от штамма Дельта [4].

В настоящей работе продемонстрирован максимальный уровень IgG на II этапе ревакцинации у лиц, которые первично вакцинировались и ревакцинировались Гам-КОВИД-Вак, а также у тех, кто первично вакцинировался КовиВак, а ревакцинировался Гам-КОВИД-Вак. Результаты изучения иммуногенности (гуморальный иммунитет) отечественных вакцин "Гам-КОВИД-Вак и "КовиВак" были продемонстрированы нами ранее в работах,

отражающих данные проспективного исследования "СИРИУС" (Состояние Иммунной системы и исходы у лиц, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2). Так, было показано, что после введения вышеуказанных вакцин имел место достоверный прирост уровня IgG-АТ к S белку вируса SARS-CoV-2, который был более выражен именно в группе вакцинированных Гам-КОВИД-Вак [5].

Важнейшую роль в формировании иммунного ответа играют клетки памяти, которые способны реагировать на специфические Ag и реактивировать защитные реакции (через эффекторные Т-клетки) иногда по прошествии десятилетий. Известно, что гуморальный иммунитет также поддерживается клетками памяти. Продолжительность клеточной иммунологической памяти к SARS была подтверждена через 11 лет после заражения.<sup>4</sup>

В настоящей работе также показано, что количество спотов (специфически сенсibilизированных Т-лимфоцитов) к Spike antigens (поверхностный Ag) SARS-CoV-2, которые служат ответом на эффективную вакцинацию, было большим среди лиц, которые ревакцинировались Гам-КОВИД-Вак, а первично вакцинировались — Гам-КОВИД-Вак, либо КовиВак. Таким образом, бустерная вакцинация векторной вакциной как в гомологичной, так и в гетерологичной схеме оказалась более эффективной для стимуляции и гуморального, и Т-клеточного поствакцинального ответа по сравнению с использованием вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной ("КовиВак").

26.08.2022г Pfizer и BioNTech обратились в Европейское агентство по лекарственным средствам с просьбой об одобрении бивалентной вакцины против COVID-19, адаптированной к штамму Омикрон BA.4/BA.5, в качестве бустерной дозы. Вакцина сочетает в себе матричную рибонуклеиновую кислоту, кодирующую спайковый белок уханьского штамма SARS-CoV-2, который является основой оригинальной вакцины Pfizer-BioNTech., и кодирующую шиповидный белок подвариантов Омикрон BA.4 и BA.5. 15.08.2022г была одобрена для использования в качестве бустерной дозы двухвалентная вакцина от Moderna на основе штамма Омикрон BA.1. Предварительные данные показали, что вакцина вызывает выраженный иммунный ответ против подвариантов BA.4 и BA.5, которые в настоящее время преобладают в США и Европе [6].

Нами получен интересный факт, свидетельствующий о более выраженном Т-клеточном ответе на стимуляцию Nucleocapsid Ag SARS-CoV-2 среди лиц, которые ревакцинировались КовиВак, а первично вакцинировались КовиВак, либо Гам-КОВИД-Вак.

Нуклеокапсидный белок, наибольший по количеству молекул и общей массе в вирионе SARS-CoV-2, является и самым иммуногенным, как во

время, так и после инфекции COVID-19<sup>4</sup>. Это объясняется высоким уровнем клеточного иммунного ответа на этот Ag. Несмотря на то, что белок нуклеокапсида находится под оболочкой вместе с вирусной РНК и не экспонируется на поверхности вирусной частицы, клеточный и гуморальный иммунный ответ к нему формируются на самых ранних стадиях заболевания и опережают ответ к поверхностным белкам, включая S-белок, АТ к которому являются нейтрализующими. Дополнительно с помощью использования адъювантов можно достичь более высоких титров N-специфических АТ и Т-клеточного ответа [7].

Принимая во внимание значимость Т-клеточного иммунного ответа в протективности вакцин против COVID-19, необходимо учесть, что и защитная роль специфических АТ не ограничивается прямой нейтрализацией, тем более в постановке

*in vitro*, которая не включает ни клеточный иммунитет, ни систему комплемента [8-10].

## Заключение

Согласно полученным данным, применение векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак в качестве бустерной дозы как в гомологичной, так и гетерологичной схеме вакцинации против вируса SARS-CoV-2 наиболее эффективно для стимуляции и гуморального (IgG к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S (spike) коронавируса SARS-CoV-2), и Т-клеточного (реагирование на стимуляцию Spike Ag SARS-CoV-2) поствакцинального ответа.

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

## Литература/References

1. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2: current challenges and solutions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):196-203. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Бустерная вакцинация против вируса SARS-CoV-2: основные проблемы и пути их решения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):196-203. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-196-203.
2. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):583. doi:10.1038/s41577-020-00451-5.
3. Kemp F, Proverbio D, Aalto A, et al. Modelling COVID-19 dynamics and potential for herd immunity by vaccination in Austria, Luxembourg and Sweden. *J Theor Biol*. 2021;530:110874. doi:10.1016/j.jtbi.2021.110874.
4. Accors E, Britton A, Fleming-Dutra, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022;327(7):639-51. doi:10.1001/jama.2022.0470.
5. Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYU, et al. Long-term dynamics of the levels of anti-SARS-CoV-2 S-protein IgG antibodies in vaccinated individuals. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3124. (In Russ.) Драпкина О.М., Бернс С.А., Горшков А.Ю. и др. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3124. doi:10.15829/1728-8800-2021-3124.
6. Burki T. COVID vaccine booster doses for omicron variants. *Lancet*. 2022;10:936. doi:10.1016/S2213-2600(22)00361-7.
7. Le TT, Cramer JP, Chen R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):667-8. doi:10.1038/d41573-020-00151-8.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
10. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):160. doi:10.3390/vaccines9020160.

## Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М

Толпыгина С.Н.<sup>1</sup>, Загребельный А.В.<sup>1</sup>, Чернышева М.И.<sup>2</sup>, Воронина В.П.<sup>1</sup>,  
Кутишенко Н.П.<sup>1</sup>, Дмитриева Н.А.<sup>1</sup>, Лерман О.В.<sup>1</sup>, Лукина Ю.В.<sup>1</sup>, Благодатских С.В.<sup>1</sup>,  
Лукьянов М.М.<sup>1</sup>, Окшина Е.Ю.<sup>1</sup>, Парсаданян Н.Э.<sup>2</sup>, Марцевич С.Ю.<sup>1</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ "Городская поликлиника № 218 Департамента здравоохранения города Москвы". Москва, Россия

**Цель.** Изучить двухлетнюю выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М.

**Материал и методы.** В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М были включены 684 пациента, прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012-30.04.2017гг с подтвержденным диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Из них 514 (75,1%) пациентов перенесли ишемический инсульт, 52 (7,6%) — геморрагический и 118 (17,2%) — ТИА.

**Результаты.** Наиболее низкая двухлетняя смертность (11%) наблюдалась у пациентов, перенесших ТИА ( $p < 0,001$ ), по сравнению с ишемическим и геморрагическим инсультом. Относительный риск смерти для ишемического типа инсульта составил 2,0 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-3,55) ( $p < 0,05$ ), а для геморрагического — 2,51 (95% ДИ: 1,22-5,15) ( $p < 0,05$ ) относительно пациентов с ТИА. Смертность пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт, достоверно не различалась — 32,3 и 36,6% ( $p > 0,05$ ). Средний возраст пациентов, перенесших ТИА, был достоверно меньше, чем возраст больных с геморрагическим или ишемическим инсультом. С увеличением возраста выживаемость пациентов достоверно ухудшалась при всех типах ОНМК, но при проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст влияние типа ОНМК на выживаемость сохраняло свою статистическую значимость: относительный риск смерти составил для ишемического инсульта 1,99 (95% ДИ:

1,12-3,53) ( $p < 0,05$ ) и 2,45 (95% ДИ: 1,19-5,02) для геморрагического ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Смертность пациентов, перенесших ОНМК, была достоверно ниже после ТИА, чем при любом типе инсульта, и не различалась в подгруппах пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, регистр, отдаленная выживаемость, смертность, пол, возраст.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 19/10-2022

Рецензия получена 14/11-2022

Принята к публикации 18/11-2022



**Для цитирования:** Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Парсаданян Н.Э., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3447. doi:10.15829/1728-8800-2022-3447. EDN WJGITS

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stolpygina@gnicpm.ru

[Толпыгина С.Н. — д.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Загребельный А.В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Чернышева М.И. — врач отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0002-4631-6997, Воронина В.П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Кутишенко Н.П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Дмитриева Н.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Лерман О.В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-3299-1078, Лукина Ю.В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Благодатских С.В. — к.б.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8445-0153, Лукьянов М.М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Окшина Е.Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Парсаданян Н.Э. — главный врач, ORCID: 0000-0001-7037-8277, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Long-term survival of patients with various types of cerebrovascular accident: data from the outpatient part of the REGION-M registry

Tolpygina S. N.<sup>1</sup>, Zagrebelny A. V.<sup>1</sup>, Chernysheva M. I.<sup>2</sup>, Voronina V. P.<sup>1</sup>, Kutishenko N. P.<sup>1</sup>, Dmitrieva N. A.<sup>1</sup>, Lerman O. V.<sup>1</sup>, Lukina Yu. V.<sup>1</sup>, Blagodatskikh S. V.<sup>1</sup>, Lukyanov M. M.<sup>1</sup>, Okshina E. Yu.<sup>1</sup>, Parsadanyan N. E.<sup>2</sup>, Martsevich S. Yu.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>City Polyclinic № 218. Moscow, Russia

**Aim.** To study the two-year survival rate of patients with various types of cerebrovascular accident according to the outpatient part of the REGION-M registry.

**Material and methods.** The outpatient part of the REGION-M registry included 684 patients assigned to the City Polyclinic № 64, discharged from the F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital (Moscow) in the period from January 1, 2012 to April 30, 2017 with a confirmed diagnosis of stroke or transient ischemic attack (TIA). Of these, 514 (75,1%) patients had an ischemic stroke, 52 (7,6%) — a hemorrhagic stroke, and 118 (17,2%) — a TIA.

**Results.** The lowest two-year mortality (11%) was observed in patients who underwent TIA ( $p < 0,001$ ) compared with ischemic and hemorrhagic stroke. The relative risk of death for ischemic stroke was 2,0 (95% confidence interval (CI): 1,13-3,55) ( $p < 0,05$ ), and for hemorrhagic stroke — 2,51 (95% CI: 1, 22-5,15) ( $p < 0,05$ ) relative to patients with TIA. Mortality in patients with ischemic or hemorrhagic stroke did not differ significantly — 32,3 and 36,6% ( $p > 0,05$ ). The mean age of patients who underwent TIA was significantly less than the age of patients with hemorrhagic or ischemic stroke. With increasing age, the survival of patients significantly worsened in all types of strokes. In addition, multivariate analysis adjusted for age showed remained significant effect of the stroke type on survival as follows: the relative risk of death for ischemic and hemorrhagic stroke was 1,99 (95% CI: 1,12-3,53) ( $p < 0,05$ ) and 2,45 (95% CI: 1,19-5,02) ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Mortality in patients with stroke was significantly lower after TIA than in any type of stroke and did not differ between subgroups of patients with ischemic and hemorrhagic stroke.

**Keywords:** transient ischemic attack, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, registry, long-term survival, mortality, sex, age.

**Relationships and Activities:** none.

Tolpygina S. N.\* ORCID: 0000-0003-0160-0158, Zagrebelny A. V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Chernysheva M. I. ORCID: 0000-0002-4631-6997, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Dmitrieva N. A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Lerman O. V. ORCID: 0000-0002-3299-1078, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Blagodatskikh S. V. ORCID: 0000-0001-8445-0153, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Parsadanyan N. E. ORCID: 0000-0001-7037-8277, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
stolpygina@gnicpm.ru

**Received:** 19/10-2022

**Revision Received:** 14/11-2022

**Accepted:** 18/11-2022

**For citation:** Tolpygina S. N., Zagrebelny A. V., Chernysheva M. I., Voronina V. P., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukina Yu. V., Blagodatskikh S. V., Lukyanov M. M., Okshina E. Yu., Parsadanyan N. E., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Long-term survival of patients with various types of cerebrovascular accident: data from the outpatient part of the REGION-M registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3447. doi:10.15829/1728-8800-2022-3447. EDN WJGITS

ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, РЕГИОН-М — РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в Московский стационар, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), имеют высокий риск смерти в остром и отдаленном периоде, однако данные о прогнозе жизни при различных типах ОНМК в России противоречивы и немногочисленны.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Наилучший прогноз жизни наблюдался после перенесенной транзиторной ишемической атаки, тогда как при геморрагическом или ишемическом инсульте двухлетняя смертность была выше, чем при транзиторной ишемической атаке, но не различалась при ишемическом и геморрагическом ОНМК.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Patients after cerebrovascular accident (CVA) have a high risk of death in the acute and long-term period, however, data on the prognosis in various types of CVA in Russia are contradictory and scarce.

#### What might this study add?

- The best prognosis was observed after a transient ischemic attack, while in hemorrhagic or ischemic stroke, two-year mortality was higher than in transient ischemic attack, but did not differ in ischemic and hemorrhagic stroke.

## Введение

Распространенность цереброваскулярных заболеваний в последние десятилетия неуклонно растет, что обусловлено старением населения развитых стран [1]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из частых причин смерти как в остром, так и отдаленном периоде [2-6]. Традиционно считается, что геморрагический инсульт создает наибольшую угрозу жизни человека и ведет к развитию тяжелых последствий для здоровья, однако доля геморрагических инсультов относительно невысока [3], в отличие от ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА), для которых характерна высокая частота рецидивов [7, 8]. С учетом высокой социальной значимости ОНМК, изучение прогноза жизни пациентов с различными типами ОНМК в рамках амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в Московский стационар) представляется актуальной задачей.

Цель исследования — изучить двухлетнюю выживаемость больных при различных типах ОНМК в амбулаторной части регистра РЕГИОН-М.

## Материал и методы

Подробно протокол госпитально-поликлинической части регистра РЕГИОН был описан ранее [9-12]. Нами были использованы данные амбулаторной проспективной части регистра РЕГИОН-М, в которую были включено 684 пациента (286 (41,8%) мужчин и 398 (58,2%) женщин), прикрепленных к Городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из Городской клинической больницы им. Ф. И. Иноземцева г. Москвы в период 01.01.2012-30.04.2017гг с подтвержденным диагнозом ОНМК: мозговой инсульт или ТИА. Информацию, содержащуюся в амбулаторных картах больных, такую как социально-демографические признаки, тип перенесенного ОНМК, наличие факторов риска, сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, факт посещения поликлиники и назначенная в поликлинике лекарственная терапия вносили в карту индивидуального наблюдения. Тип инсульта устанавливался на основании диагноза, указанного в выписке из истории болезни пациента. Медиана длительности наблюдения составила 22 мес. (13;37,7). В качестве конечной точки была выбрана "смерть от всех причин". За период наблюдения умерло 197 (28,8%) пациентов. Лиц с неустановленным жизненным статусом на момент завершения периода наблюдения не было. Статус жизни пациентов устанавливался на основании данных ЕМИАС (единая медицинская информационно-аналитическая система) или в телефонном разговоре с пациентом или родственниками.

### Статистический анализ

Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). При нормальном распределении, количественные показатели представлены в виде  $M$  (среднее значение)  $\pm m$  (ошибка среднего), при отличном от нормального — в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного

размаха [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютного количества и % от общего числа. Различия между группами пациентов определялись с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, точного критерия Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Для определения прогностической значимости влияния конкретных факторов на общую смертность использовался многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с корректировкой на заведомо значимые показатели, такие как возраст больных. Для сравнения выживаемости лиц с различными типами ОНМК использовался метод построения кривых Каплана-Мейера. Парные сравнения были выполнены методом log-rank. Уровень статистической значимости был установлен при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Из 684 пациентов 514 (75,1%) перенесли ишемический инсульт, 52 (7,6%) — геморрагический и 118 (17,2%) — ТИА. 3 пациента с ишемическим инсультом и геморрагическим пропитыванием были отнесены к группе геморрагического инсульта. В таблице 1 представлена сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от типа инсульта.

Пациенты с ТИА были достоверно моложе ( $61,4 \pm 1,4$  лет), чем пациенты с ишемическим ( $70,6 \pm 0,56$  лет) и геморрагическим инсультом ( $65,4 \pm 2,5$  лет,  $p < 0,05$ ), реже отягощены наличием ИБС, но достоверно чаще имели перенесенные ТИА в анамнезе (таблица 1).

По остальным клинико-анамнестическим параметрам пациенты с разными типами ОНМК не различались, однако пациенты с ТИА реже имели инвалидность до развития референсного ОНМК (таблица 2). Наличие инвалидности после выписки из стационара не включалось в анализ в связи с отсутствием данной информации в амбулаторных картах у 122 (38%) пациентов. При анализе факта посещения поликлиники по месту жительства на протяжении 12 мес. до и после развития референсного ОНМК достоверных различий между тремя группами выявлено не было, однако пациентам с геморрагическим инсультом достоверно реже назначалась лекарственная терапия при посещении поликлиники, чем пациентам с ТИА и ишемическим инсультом, причем как до развития ОНМК, так и в различные сроки после него (таблица 2).

Анализ выживаемости показал, что во всей когорте наиболее низкая двухлетняя смертность (11%) наблюдалась у пациентов, перенесших ТИА ( $p < 0,001$ ). ОР смерти для ишемического типа инсульта составил 2,0 (95% ДИ: 1,12-3,55) ( $p < 0,05$ ), а для геморрагического — 2,51 (95% ДИ: 1,22-5,15) ( $p < 0,05$ ) относительно пациентов с ТИА. Достоверных различий по смертности среди пациентов, перенесших ишемический инсульт или геморрагиче-

Таблица 1

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных с различными типами ОНМК в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Признак/тип инсульта	Ишемический (n=514), n (%)	Геморрагический (n=52), n (%)	ТИА (n=118), n (%)
Возраст, годы (M±m)			
Все	70,6±0,56	65,4±2,5	61,4±1,4**
Мужчины	66,3±0,80	62,1±3,70	59,6±2,34**
Женщины	73,9±0,71	68,1±3,92	62,2±1,74**
Женщины	289 (56,2)	29 (55,8)	80 (67,8)
ИБС	336 (65,4)	31 (59,6)	56 (47,5)**
ИМ в анамнезе	69 (13,4)	5 (9,6)	10 (8,5)
ТИА в анамнезе	12 (2,3)	0	10 (8,5)**
ОНМК/ТИА в анамнезе	91 (17,7)	10 (8,3)	20 (16,9)
ХСН	84 (16,3)	6 (11,5)	13 (11,0)
Фибрилляция предсердий	93 (18,1)	6 (11,5)	13 (11,0)
Артериальная гипертензия	438 (85,2)	45 (86,5)	91 (77,1)
Хронические болезни легких	89 (17,3)	10 (19,2)	23 (19,5)
Хроническая болезнь почек	74 (14,4)	8 (15,4)	15 (12,7)
Онкологические заболевания	46 (8,9)	5 (9,6)	13 (11,0)
Сахарный диабет	100 (19,5)	9 (17,3)	13 (11,0)

Примечание: достоверность попарных различий между группами пациентов с ТИА с группами ишемического и геморрагического ОНМК: \*\* —  $p < 0,01$ , между группами ишемического и геморрагического инсульта различия недостоверны ( $p > 0,05$ ). ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Инвалидность, посещение поликлиники и смертность среди больных с различными типами инсульта в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Признак	Ишемический (n=514), n (%)	Геморрагический (n=52), n (%)	ТИА (n=118), n (%)
Инвалидность до референсного ОНМК	186 (36,2%)	19 (36,5%)	27 (22,9%)*
Посещение поликлиники до референсного ОНМК	427 (83,1%)	43 (82,7%)	19 (83,9%)
Назначение лекарственной терапии до ОНМК	239 (46,5%)	26 (50,0%)	60 (50,8%)
Посещение поликлиники после реф. ОНМК в течение 12 мес.	432 (84,0%)	42 (80,8%)	102 (86,4%)
До 6 мес.	330 (64,2%)	30 (57,7%)	78 (66,1%)
После 6 мес.	401 (78,0%)	38 (73,1%)	97 (82,2%)
Назначение терапии после реф. ОНМК в течение 12 мес. <sup>α*</sup>	392 (76,3%)	29 (55,8%) <sup>β*</sup>	92 (78,0%)
До 6 мес. <sup>α*</sup>	280 (54,5%)	19 (36,5%) <sup>β*</sup>	68 (57,6%)
После 6 мес. <sup>α*</sup>	248 (48,2%)	15 (28,8%) <sup>β*</sup>	59 (50%)

Примечание: <sup>α\*</sup> —  $p < 0,05$  достоверность межгрупповых различий, <sup>β\*</sup> —  $p < 0,001$  достоверность попарных различий между группами пациентов с геморрагическим ОНМК и ТИА и ишемическим инсультом, <sup>ε\*</sup> —  $p < 0,05$  достоверность попарных различий между группами пациентов ТИА и геморрагическим и ишемическим инсультом. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 3

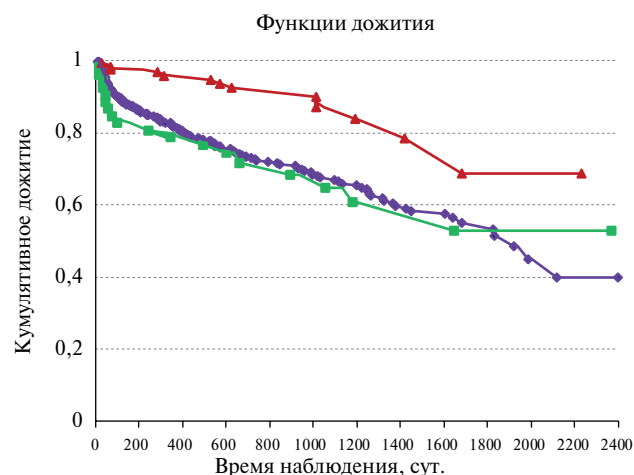
Возраст умерших и выживших пациентов с различными типами ОНМК в амбулаторно-поликлинической части регистра РЕГИОН-М (n=684)

Возраст/тип инсульта, годы (M±m)	Ишемический (n=514), n (%)	Геморрагический (n=52), n (%)	ТИА (n=118), n (%)
Выжившие	61,0±2,8	67,4±0,7	59,6±1,5
Умершие	73,7±4,3***	77,1±0,8***	75,4±2,6***

Примечание: достоверность попарных различий в трех группах пациентов с различными типами ОНМК в зависимости от жизненного статуса: \*\*\* —  $p < 0,001$ . ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ский, не было (32,3 и 36,6%,  $p > 0,05$ ), что подтверждается при построении кривых Каплана-Мейера (рисунок 1).

В то же время, при отдельном анализе с учетом пола, различия в смертности при сравнении ТИА с ишемическим и ТИА с геморрагическим



— Ишемический  
— Геморрагический  
— ТИА

Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов при различных типах перенесенного ОНМК без учета пола. Примечание:  $p < 0,001$  при сравнении выживаемости пациентов с ТИА с ишемическим и ТИА с геморрагическим инсультом. ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Таблица 4

Многофакторный анализ риска смерти больных в зависимости от типа ОНМК и возрастной группы ( $n=684$ )

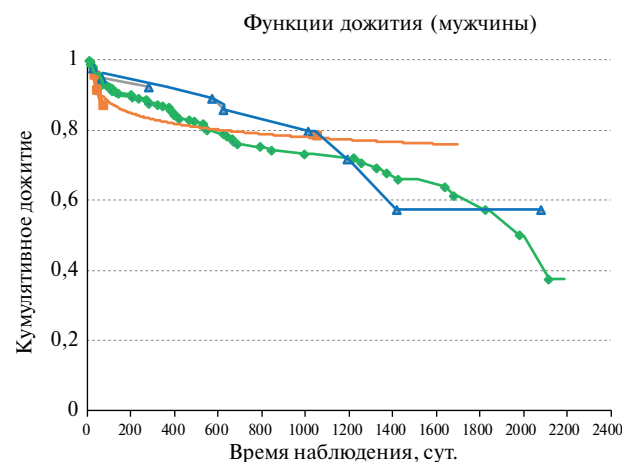
Возраст/тип ОНМК	ОР и 95% ДИ	p
<60 лет	опорная категория	—
61-69 лет	3,440 (1,879-6,297)	$p < 0,0001$
70-79 лет	4,773 (2,697-8,447)	$p < 0,0001$
>80 лет	8,897 (5,089-15,553)	$p < 0,0001$
ТИА	опорная категория	—
Ишемический	1,989 (1,122-3,526)	$p < 0,05$
Геморрагический	2,451 (1,195-5,025)	$p < 0,05$

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

инсультом были достоверными только среди женщин (рисунки 2 и 3). Как и во всей когорте, выживаемость женщин при ишемическом и геморрагическом типе инсульта достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Анализ взаимосвязи двухлетней смертности при различных типах ОНМК и возраста показал, что во всех трех группах возраст умерших пациентов был достоверно выше, чем у оставшихся в живых (таблица 3), что подтверждает независимое значение возраста для прогноза жизни пациентов, перенесших ОНМК.

В многофакторном анализе с учетом возраста пациентов прогностическое значение типа ОНМК сохранялось (таблица 4). Наиболее благоприятным был прогноз у пациентов после ТИА.



— Ишемический  
— Геморрагический  
— ТИА

Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости среди мужчин при различных типах перенесенного ОНМК. Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

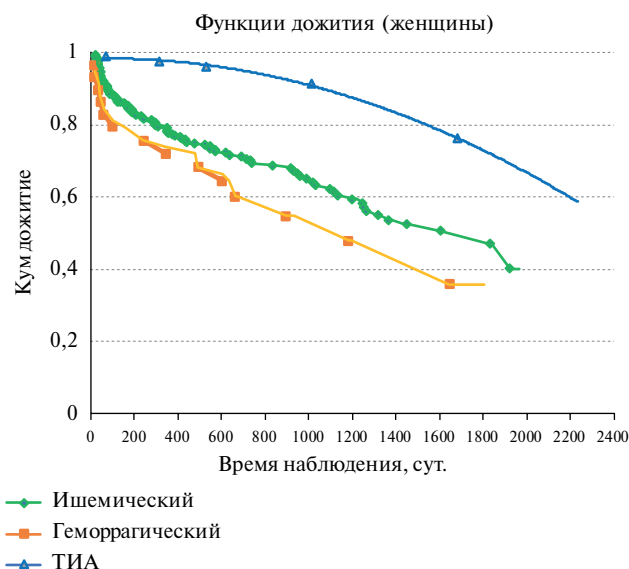


Рис. 3 Кривые Каплана-Мейера для выживаемости среди женщин при различных типах перенесенного ОНМК.

Примечание:  $p < 0,001$  — при сравнении выживаемости пациентов с ТИА с ишемическим и ТИА с геморрагическим инсультом. ТИА — транзиторная ишемическая атака.

## Обсуждение

Выявленная при анализе амбулаторной части регистра РЕГИОН-М достоверно более низкая двухлетняя смертность среди пациентов, перенесших ТИА (11%), по сравнению с геморрагическим и ишемическими типами инсульта, соответствует данным других авторов, в т.ч. двух регистров инсульта (Дижонского и Мексиканского [7, 12]. Смертность же пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт, в нашем

регистре достоверно не различалась (32,3 и 36,6%), что могло быть связано с малым числом пациентов с геморрагическим инсультом, в отличие от Дижонского регистра, где одно- и 10-летняя смертность при геморрагическом инсульте была достоверно выше, чем при ишемическом.

В многофакторном анализе Кокса с учетом возраста и пола пациентов обнаруженное в однофакторном анализе прогностическое значение типа ОНМК сохранялось. Негативное влияние старшего возраста на прогноз жизни больных, перенесших ОНМК, выявленное в регистре РЕГИОН-М в госпитальной [9–11] и амбулаторной части, было показано также в Дижонском регистре инсульта в 2019–2020 гг и Мексиканском регистре [7, 12]. Возможно, что более низкая смертность в более молодых группах обусловлена, в т.ч., и более легкой формой ОНМК — ТИА, составившей 41,7% у пациентов <50 лет, тогда как достоверных различий по частоте развития геморрагического инсульта между разными возрастными группами не было. С увеличением возраста повышалась частота развития ишемического инсульта и снижалась частота развития ТИА.

В Дижонском регистре различий в смертности после ОНМК между мужчинами и женщинами выявлено не было [7], в то же время в нашем регистре выживаемость при различных типах инсульта достоверно различалась среди женщин, которые преобладали в изучаемой когорте, но не различалась среди мужчин. Данный феномен требует дальнейшего изучения, но вне рамок данной публикации. В настоящем исследовании было показано, что

пациенты с ишемическим типом инсульта были достоверно старше, чаще имели сопутствующую ИБС. По остальным клинико-анамнестическим параметрам различий между пациентами с разными типами ОНМК не было, хотя пациенты с ТИА достоверно чаще имели перенесенные ТИА в анамнезе, но при этом реже имели инвалидность до развития референсного ОНМК, что также соответствует литературным данным [7]. Несмотря на отсутствие достоверных различий по посещению поликлиники пациентами с различными типами ОНМК, пациентам с геморрагическим ОНМК реже назначалась лекарственная терапия как до, так и после развития референсного ОНМК, причина которого нами не выявлена.

**Ограничения исследования.** Работе присущи все ограничения, характерные для наблюдательного исследования, и она не может претендовать на полноту информации о включенных в него пациентах, однако достоинством исследования является надежность и полнота данных об исходах наблюдения и жизненном статусе пациентов.

## Заключение

Смертность пациентов, перенесших ОНМК, была достоверно ниже после ТИА, чем при любом типе инсульта, и не различалась в подгруппах пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом.

**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. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.
4. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al, on behalf of the working group study LIS-2. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patient underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data LIS-2 registry. Russian Journal of Cardiology. 2015;(6):14-9. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования ЛИС-2. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):14-9. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
5. Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsky study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-114-122.
6. Demographic results of the first half of 2018 in Russia. Part II. Demoskop Weekly 2018;781-2. (In Russ.) Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly 2018;781-2. <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom03.php>.
7. Romain G, Mariet AS, Jooste VG, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. Neuro-epidemiology. 2020;54:498-505. doi:10.1159/000505160.

8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
9. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-65.
10. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Исследование "Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)": портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):32-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
11. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Chernysheva MI, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic and longterm survival of patients after stroke in outpatient setting: the data of REGIOM-M registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;3(17):386-93. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Чернышева М.И. и др. Приверженность посещению поликлиники и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;3(17):386-93. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-04.
12. Arauz A, Marquez-Romero JM, Barboza MA, et al. Mexican-National Institute of Neurology and Neurosurgery-Stroke Registry: Results of a 25-Year Hospital-Based Study. *Front Neurol*. 2018;9:1-8. doi:10.3389/fneur.2018.00207.

# Мотивационное консультирование в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

Копылова О.В.<sup>1</sup>, Ершова А.И.<sup>1</sup>, Ялтонский В.М.<sup>2</sup>, Сирота Н.А.<sup>2</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Несмотря на значимые успехи в разработке новых методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность их остается высокой, что связано, во многом, с недостаточной приверженностью пациентов медикаментозным и немедикаментозным профилактическим вмешательствам. Мотивационное консультирование (МК) является уникальной технологией, которая позволяет активизировать желание пациента изменить свое поведение в сторону здорового. В обзоре представлен анализ литературы, посвященной технологии МК и возможностям его применения в кардиологической практике. Данные научных исследований показывают эффективность проведения МК в отношении улучшения профиля питания, физической активности, снижения массы тела, отказа от курения, контроля уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, улучшения исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью, повышения приверженности лекарственной терапии и др. Перспективным является проведение МК с применением телемедицинских технологий. Важнейшее значение имеет обучение специалистов, поскольку эффективность данного вида консультирования во многом зависит от точности

следования врачом-консультантом сущности ("духу") и технологиям МК.

**Ключевые слова:** мотивационное консультирование, мотивационное интервьюирование, кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 28/10-2022

Рецензия получена 12/11-2022

Принята к публикации 22/11-2022



**Для цитирования:** Копылова О.В., Ершова А.И., Ялтонский В.М., Сирота Н.А., Драпкина О.М. Мотивационное консультирование в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3455. doi:10.15829/1728-8800-2022-3455. EDN QLCGVF

## Motivational counseling in the prevention of the development and progression of cardiovascular diseases

Kopylova O.V.<sup>1</sup>, Ershova A.I.<sup>1</sup>, Yaltonsky V.M.<sup>2</sup>, Sirota N.A.<sup>2</sup>, Drapkina O.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Despite significant progress in the development of novel methods for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, their prevalence remains high, which is largely due to low adherence of patients to drug and non-drug preventive interventions. Motivational counseling (MC) is a unique technology that makes it possible to activate the patient's desire to change their behavior towards a healthy one. The review presents an analysis of the literature on MC technology and the possibilities of its application in cardiology practice. Research data show the effectiveness of MC in improving the nutrition profile, physical activity, weight loss, smoking cessation, control of glycated hemoglobin in patients with diabetes, improving outcomes in patients with heart failure, increasing adherence to therapy, etc. Conducting MC using telemedicine technologies seems promising. The training of specialists is of paramount importance, since the effectiveness of this

type of counseling largely depends on the accuracy of the consultant's adherence to the essence and technologies of MC.

**Keywords:** motivational counseling, motivational interviewing, cardiology, cardiovascular disease, prevention.

**Relationships and Activities:** none.

Kopylova O.V.\* ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Yaltonsky V.M. ORCID: 0000-0003-3337-0123, Sirota N.A. ORCID: 0000-0003-2736-9986, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
sivoksana@yandex.ru

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

[Копылова О. В.\* — к.м.н., н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Ялтонский В. М. — д.м.н., профессор кафедры клинической психологии, ORCID: 0000-0003-3337-0123, Сирота Н. А. — д.м.н., декан факультета клинической психологии, зав. кафедрой клинической психологии, ORCID: 0000-0003-2736-9986, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Received: 28/10-2022

Revision Received: 12/11-2022

Accepted: 22/11-2022

of the development and progression of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3455. doi:10.15829/1728-8800-2022-3455. EDN QLCGVF

**For citation:** Kopylova O.V., Ershova A.I., Yaltonsky V.M., Sirota N.A., Drapkina O.M. Motivational counseling in the prevention

ИМТ — индекс массы тела, МК — мотивационное консультирование/синоним "мотивационное интервьюирование", ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний во многом зависит от привычек пациента, его образа жизни, приверженности терапии.
- Мотивационное консультирование (МК) является методом, позволяющим активизировать стремление и активные действия пациента к изменению своего поведения.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Применение технологии МК в кардиологической практике позволяет повысить приверженность здоровому образу жизни и лекарственной терапии.
- Необходима целенаправленная подготовка специалистов и точное следование ими сущности и технологиям МК, а также организационная работа по выделению специального для него времени, в т.ч. с использованием современных телемедицинских технологий.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Prevention of cardiovascular diseases largely depends on the habits of the patient, his lifestyle, and compliance.
- Motivational counseling (MC) makes it possible to activate the patient's desire and actions to change his behavior.

#### What might this study add?

- The use of MC technology in cardiology practice makes it possible to increase adherence to a healthy lifestyle and therapy.
- There is a need for targeted training of specialists and their exact adherence to the essence and technologies of MC, as well as organizational work to allocate special time for it, including with the use of modern telemedicine technologies.

## Введение

В настоящее время фокус в кардиологии всё больше смещается в сторону профилактических вмешательств. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в большинстве своем являются серьезными, нередко инвалидизирующими и даже угрожающими жизни состояниями. В частности, основной причиной смерти в России и во всем мире являются такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца и острое нарушение мозгового кровообращения<sup>1</sup>. С другой стороны, в последние десятилетия появились новые эффективные способы контроля и коррекции факторов риска (ФР) ССЗ — современные гиполипидемические, антигипертензивные, гипогликемические препараты [1, 2].

Вместе с тем наблюдается рост распространенности ряда ФР ССЗ, связанный, прежде всего,

с технологизацией современного общества. Исследования выявляют стремительное увеличение распространенности ожирения, гиподинамии и других ФР как во взрослой, так и в детской популяции<sup>2</sup> [3]. Согласно исследованию, проведенному в России на представительной выборке, в 1993г распространенность ожирения составляла 10,8% среди мужчин и 26,4% среди женщин, в то время как в 2017г, согласно эпидемиологическому исследованию "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование" (ЭССЕ-РФ2), она составила уже 27,9% среди мужчин и 31,8% среди женщин [4]. Распространенность гиподинамии также увеличивается и в 2017г составила 19,6% [5].

Важнейшей проблемой является низкая приверженность профилактическому лечению. В связи с тем, что большая часть ФР ССЗ связана с привычками и стилем жизни человека, необходима целе-

<sup>1</sup> Global Health Estimates 2016: Death by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization, 2016. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

<sup>2</sup> Childhood Obesity Surveillance Initiative. Accessed April 5, 2021. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/400654/COSI-Severe-Obesity-FS-ENG-LowRes.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/400654/COSI-Severe-Obesity-FS-ENG-LowRes.pdf).

направленная работа по модификации нездоровых и поддержанию и укреплению здоровых паттернов поведения. Такая работа требует учета не только биологических параметров и особенностей человека, но также социальных и психологических аспектов. При рассмотрении взаимодействия врача и пациента в рамках биопсихосоциальной модели, очевидно, что простых рекомендаций по изменению и поддержанию образа жизни в рамках профилактики ССЗ, а также приему тех или иных препаратов, которые обычно выдаются в виде заключения, недостаточно для того, чтобы обеспечить соблюдение пациентом этих рекомендаций. Важно проводить с пациентом целенаправленную работу по повышению мотивации к соблюдению здорового образа жизни, связанного с проблемным поведением, а также приверженности лечению. Технология мотивационного консультирования (МК), синоним — "мотивационное интервьюирование", является одним из наиболее эффективных и подробно разработанных методов, которое положительно зарекомендовало себя, и вошло в клинические рекомендации, в т.ч. по профилактике ССЗ [1, 2, 6].

Цель обзора — анализ литературы, посвященной технологии МК и возможностям его применения в кардиологической практике.

## Методология

Проведен поиск в электронных научных библиотеках и базах данных за период 2002-2022гг:

1. "elibrary.ru" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Мотивационное консультирование", "Мотивационное интервьюирование", "Сердечно-сосудистые заболевания", "Кардиология", "Профилактика";

2. "pubmed.gov" по словам, словосочетаниям и их комбинациям (в названиях и ключевых словах публикаций): "Motivational counseling", "Motivational interviewing", "Cardiovascular diseases", "Cardiology", "Prevention".

## Что такое МК?

МК зародилось в области лечения химических зависимостей в 1980-х гг, как технология преодоления директивного, конфронтационного подхода в работе с зависимыми от алкоголя [7]. В 1991г Miller W и Rollnick S опубликовали руководство по МК, которое стало классическим и выдержало три издания [8]. МК рассматривается ими как сфокусированный на личности стиль консультирования, направленный на решение проблемы двойственного (амбивалентного) отношения к изменению поведения [8]. Успешное развитие МК привело к внедрению этой технологии в лечение соматических заболеваний и проблем психического здоровья [9, 10]. Аналогичный путь развития МК проходит и в Рос-

сии, становясь востребованной практикой эффективной технологией консультирования<sup>3</sup> [11-19].

Одним из важных моментов в концепции МК является тот факт, что большинство пациентов амбивалентны в своем желании к модификации нездорового поведения: согласно модели принятия решений, преимущества здорового поведения (такие как укрепление здоровья и улучшение прогнозов в отношении вероятности развития заболеваний, улучшение физического самочувствия и др.) всегда имеют противовес в виде отрицательных эффектов изменения поведения (например, потеря возможности привычных удовольствий, в т.ч. в рамках привычного социального окружения, необходимость прикладывать значительные усилия, сомнения в своей способности измениться, возможные побочные эффекты медикаментозной терапии и др.). В связи с этим вероятность того, что обычные рекомендации без использования специальных мотивационных техник будут успешными, крайне мала [20].

Базовая позиция в МК такова, что люди с нездоровым поведением не являются фундаментально немотивированными к изменению своего поведения, а, скорее, амбивалентны в том смысле, что их нездоровое поведение до какой-то степени может находиться в конфликте с их представлениями о себе, их ценностями, жизненными целями. Если пациент не осознает ясно противоречивое, двойственное отношение к проблеме своего поведения, то директивные медицинские рекомендации, даже данные с самыми благими намерениями, воспринимаются им как посягательство на его свободу выбора и может приводить к усилению субъективного стремления к самостоятельному принятию решений. Это, в свою очередь, часто приводит к неприязненности лечению как в форме открытого несогласия, так и в форме несоблюдения рекомендаций [21]. МК является личностно-центрированной технологией, которая используется для стимулирования изменения поведения путем помощи пациенту в изучении и расширении противоречий между его жизненными потребностями и эффектами, которые возникают в связи с реализацией его дезадаптивного поведения [22]. При таком подходе мотивация к изменениям исходит от самого пациента, а не навязывается ему извне. Прямое убеждение не является эффективным способом разрешения амбивалентности — напротив, такая тактика усиливает сопротивление пациента [11, 12, 22].

Особое значение в МК придается "духу" консультирования. Сущность ("дух МК") заключается в поощрении и укреплении доверительных отношений, которые являются ключом к успеху лече-

<sup>3</sup> Приказ Минздрава России от 29.03.2019 № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

ния, и могут быть охарактеризованы 4 фундаментальными процессами — партнерство, принятие, сострадание и извлечение [8].

Партнерство — это "общение на равных", не патронирующее сотрудничество с пациентом, в котором врач не берет на себя роль эксперта, превосходящего пациента. Партнерство основано на идее, что специалист не может достичь изменений от имени пассивного пациента. Они работают вместе для достижения целей пациента.

Принятие пациента характеризует абсолютную ценность каждого человека, отражающую его врожденный потенциал, значимость каждого человека, активную и искреннюю заинтересованность специалиста в том, чтобы попытаться понять опыт пациента, его внутреннюю перспективу, признание того, что истинная сила для изменений находится внутри пациента.

Сострадание отражает желание специалиста помочь облегчить страдания пациента. В МК оно подчеркивает сознательное стремление специалиста содействовать истинным потребностям и благополучию пациента (например, поддержание самостоятельности), не преследуя при этом свои собственные интересы (например, "заставить" пациента измениться).

Извлечение — это активизация мотивации к изменениям путем исследования и подкрепления причины пациента для изменений. Посредством консультирования изменения вызываются изнутри пациента, а не "выдаются" специалистом. Оно также включает в себя выявление несоответствия между текущим проблемным поведением, целями и ценностями пациента (например, "Вы сказали, что для вас важно снова делать больше физических упражнений. Как это сочетается с вашим курением?") [8, 21].

Практика МК предполагает использование 5-и основных навыков коммуникации, охватывающих 4 фундаментальных процесса МК. Первый базовый навык МК — "Открытые вопросы". Закрытые вопросы подразумевают предоставление конкретной информации, на которую обычно можно дать короткий ответ. В МК отдается предпочтение использованию открытых вопросов. Открытые вопросы — это вопросы, на которые невозможно дать односложный ответ "да" или "нет", которые приглашают человека размышлять и уточнять, предоставляют пациентам более широкие возможности для реагирования без страха ответить "неправильно". Примеры подобных вопросов: "Если бы у Вас была одна привычка, которую Вы бы хотели изменить, чтобы улучшить свое здоровье, что бы это было?", "Какую цель Вы бы хотели поставить, которую Вы действительно хотите достичь?" и т.п. [8, 21].

Второй базовый навык коммуникации в МК — "Рефлексивное (отражающее) слушание". В МК есть четкие указания по выбору того, что отражать,

куда направить свет внимания. Рефлексивное слушание позволяет людям вновь услышать мысли и чувства, которые они выражают, возможно, другими словами, и обдумать их. Качественное рефлексивное слушание, как правило, заставляет собеседника говорить, исследовать и обдумывать. Оно также обязательно избирательно, поскольку консультант выбирает, какие аспекты отразить из всего сказанного человеком. "Отзеркаливание" высказываний и чувств пациента повышает его самооценку, и это позволяет беседе развиваться. Рекомендуется, чтобы в речи врача-консультанта на один заданный вопрос приходилось как минимум две отражающие фразы [21].

Подтверждение — третий базовый навык в МК. Подтверждение (аффирмации) — акцентированные положительные комментарии к поведению или мотивации пациента, поддерживающие его. Это также образ мышления: специалист сознательно обращает внимание на сильные стороны, хорошие шаги, усилия и намерения клиента ("Вы приложили много усилий, чтобы существенно ограничить переедание!). Выражение поддержки повышает уверенность в себе, инициирует поиск пациентом новых внутренних и внешних ресурсов, необходимых для изменения проблемного поведения. Пример подкрепления, подтверждения: "Мне понравилась Ваша идея начать со снижения дозы принимаемого алкоголя" [8, 13, 21].

Обобщение ("подытоживание", суммирование) является четвертым основным навыком коммуникации в МК. Под ним понимается краткое повторение и подведение итогов того, что сказал пациент, либо какой-то части или всей консультации с возможностью для пациента исправить любые недопонимания и добавить необходимые детали. Цель обобщения — суммировать разрозненные чувства, мысли и поступки, выявившиеся во время МК, стимулировать пациента к размышлениям о проблеме, сосредоточиться на определенных аспектах проблемы, убедиться во взаимном понимании обсужденного аспекта проблемы. Обобщение является важным способом собрать вместе все, что было сказано во время консультации, и подготовить пациента к продвижению в его намерениях изменить поведение. Например, "С одной стороны, Вы не хотите ничего себе запрещать, а с другой — Вас раздражает то количество денег, которые Вы тратите на сигареты, и постоянный кашель тревожит Вас". По завершении консультации обобщение может быть эффективным, если добавить открытое утверждение или вопрос, например: "Мне интересно, что Вы чувствуете в данный момент?" или "Интересно, что Вы думаете, каким должен быть следующий шаг?" [13, 23].

Информирование — пятый базовый навык коммуникации. Информирование в МК — это предоставление информации и совета с разрешения

пациента. Оно предполагает готовность пациента к получению информации, которая воспринимается им как один из возможных вариантов, а не истина и не представляет незапрошенное экспертное мнение, высказанное в директивном стиле. Пациент всегда волен согласиться с советом, информацией специалиста или нет, прислушаться или нет, реализовать ее или нет [8].

В рамках проведения МК важным является и учет стадии, на которой пациент находится на пути изменений, согласно транстеоретической модели Prochaska JO и DiClemente CC [24, 25]. Выделение стадий изменений имеет важное значение отчасти потому, что оно представляет временное измерение процесса изменения. Изменение подразумевает явления, происходящие с течением времени, но ни одна из ведущих предшествующих теорий терапии не содержала ядра, отражающего время. Изменение поведения часто воспринималось как событие, например, бросить курить, употреблять алкоголь или переедать. Транстеоретическая модель рассматривает изменения как процесс, включающий продвижение через серию стадий. Важным является тот факт, что задачи, поведение и рекомендации специалиста при проведении медико-психологического консультирования будут значительно отличаться в зависимости от стадии, на которой находится пациент в настоящее время [12, 24, 25].

Первая стадия изменения поведения называется "Отсутствие размышлений об изменении поведения" (Precontemplation). Она характеризуется отсутствием побуждений, мотивов к изменению проблемного поведения и сопротивлением изменениям. На этой стадии человек не осознает у себя наличия проблемного поведения, не "видит" проблему и не имеет намерения изменить свое поведение в ближайшем будущем (продолжает курить, как и прежде, ведет малоподвижный образ жизни, злоупотребляет нездоровым питанием и алкоголем, и т.д.). Он не верит, что в настоящее время такое поведение риска может привести к отрицательным последствиям для его здоровья, и сопротивляется предложениям изменить его. Готовность пациента к изменению поведения риска на этой стадии изменения поведения отсутствует.

Вторая стадия модели называется "Размышление" (Contemplation). На этой стадии люди осознают наличие проблемного поведения и размышляют о необходимости его изменения (человек знает о своей проблеме, но еще не принял на себя обязательство действовать). Самой важной характеристикой этой стадии является наличие двойственного, противоречивого отношения к проблеме (амбивалентности). В человеке идет борьба между доводами "ЗА" прекращение проблемного поведения и доводами "ПРОТИВ" его изменения. Многие люди остаются без дальнейшего продвижения

на стадии размышления длительное время. Они склонны замещать реальные действия размышлениями о проблеме. В конце этой стадии человек начинает фокусироваться не на проблеме как таковой, а на ее решении. Он перестает думать о прошлом и начинает думать о будущем [13, 24, 25].

"Подготовка к действиям" (Preparation) — это третья стадия, на которой пациенты собираются принять конкретные меры по изменению поведения в ближайшем будущем, которое обычно измеряется как ближайший месяц. Они, как правило, уже предпринимали некоторые важные действия в течение последнего года. У таких пациентов есть план действий, такой как, например, присоединиться к обучающему курсу в сфере здоровья, проконсультироваться с врачом или психологом, купить книгу самопомощи или следовать определенному подходу к самоизменениям. Это те люди, которых полезно направлять на ориентированные на действия программы (например, по отказу от курения, снижению веса, повышению физической активности). Однако на этой стадии может сохраняться двойственное, противоречивое отношение к проблеме, а готовность к изменению не означает, что человек знает, что ему необходимо изменить и как это сделать.

"Действие" (Action) — это четвертая стадия, на которой пациенты вносят и уже внесли определенные явные изменения в свой образ жизни, но в период не менее чем за последние 6 мес. Поскольку действие можно наблюдать, изменение поведения часто приравнивается к действию. Но в транстеоретической модели действие — это только один из шести этапов. Не все модификации поведения считаются действием в этой модели. Действие — это достижение цели или целевого показателя, которое необходимо для того, чтобы снизить риск заболевания [13, 24]. В случае профилактики ССЗ ключевой составляющей успеха является именно достижение целевых значений основных ФР [1].

"Поддержание" (Maintenance) является пятой стадией, на которой пациенты прилагают усилия, чтобы сохранить достигнутые изменения и предотвратить срывы, рецидивы. С течением времени пациенты менее склонны к рецидивам и все более уверены, что могут продолжать поддерживать достигнутые изменения. "Завершение" (Termination) является шестой стадией, на которой происходит выход из цикла изменений. Ее критериями могут быть уверенность в изменениях, отсутствие соблазна вернуться к проблемному поведению в любой ситуации, устойчивая самоэффективность в отношении поддержания целевого поведения, формирование нового образа "Я" и новый стиль жизни в целом. Процесс изменения поведения по стадиям является сложной проблемой. Не все способны успешно пройти все стадии цикла изменений, что приводит к рецидиву проблемного поведения

и возобновлению прохождения цикла изменений. Prochaska JO, et al. [24] отмечает, что представлять рецидив как отдельную стадию не совсем корректно. Рецидив — это не этап изменения, а событие, которое вызывает повторное прохождение этапов для того, чтобы человек смог выполнить задачи в достаточной степени для поддержания. Подавляющее большинство возвращается к стадии размышления или подготовки для еще одной серьезной попытки к действию [12, 24, 25].

В зависимости от стадии процесса изменения поведения, на которой находится конкретный пациент, действия пациента могут существенно различаться. К примеру, на стадии "Отсутствие размышлений об изменении поведения" задача пациента — повышение осведомленности, беспокойства о проблемном поведении, укрепление надежды и уверенности в себе. На стадии "Размышления" задачами пациента являются анализ доводов "За" и "Против" изменений поведения с учетом их плюсов и минусов, установка баланса принятия решения, закрепление решения о переменах. Принятие решения о необходимости изменений и создании эффективного и подходящего плана изменений — это задача пациента на стадии "Подготовка". На стадии активных действий задачи пациента включают реализацию плана изменений, решение проблем и пересмотр плана, по мере необходимости. На стадии "Поддержание изменений" задача пациента заключается в интеграции измененного поведения, связанного со здоровьем и болезнью в новый образ жизни, разработке стратегии для предотвращения рецидива, интенсивном использовании стратегии поиска и принятия социальной поддержки. Если произошел рецидив, то задачей пациента становится пересмотр плана изменений и внедрение нового плана.

Круг задач по изменению поведения пациента есть и у специалиста. На стадии "Отсутствие размышлений об изменении поведения" его задачей является вовлечение пациента в консультирование и его принятие, установление взаимопонимания, повышение восприятия пациентом риска и проблем. Нормализация амбивалентности, активизация причин для изменений и рисков отказа от них, помощь в установлении баланса в принятии решения и укрепление самоэффективности пациента составляют задачу специалиста на стадии "Размышления". Если пациент находится на стадии "Подготовка", то задача специалиста заключается в предложении вариантов изменений, помощи в определении наилучшего курса действий, совместной разработке плана по достижению изменений с учетом барьеров, мешающих отказаться от проблемного поведения, и оказании социальной поддержки. На стадии "Действие" важнейшее значение имеет поддержка пациента специалистом на пути изменения поведения. Кон-

сультант помогает пациенту реализовать план изменений, определить и развить навыки, необходимые для преодоления трудностей, связанных с изменениями, содействует в решении проблем, возникающих при реализации плана изменений. На стадии "Поддержание" специалист помогает пациенту определить сильные стороны плана и стратегии для предотвращения рецидива, решить вопросы возможной перестройки взаимоотношений и связанные с ними проблемы, оказывает социальную поддержку. Если произошел рецидив, то специалист оказывает содействие пациенту в определении пусковых факторов рецидива и разработке плана профилактики, помогает пациенту повторно пройти все стадии изменений поведения [8, 11, 25].

### МК в кардиологической практике

Существует большое разнообразие ситуаций в рамках кардиологической практики, когда применение МК может быть одним из ключевых навыков, необходимых для достижения успеха. В частности, контроль и, при необходимости, коррекция различных ФР ССЗ в большинстве случаев требуют модификации образа жизни пациента, что, в свою очередь, основывается на мотивации пациента к необходимым изменениям поведения риска, связанного со здоровьем.

Исследования показывают эффективность МК в отношении отказа от курения. В частности, в кохрейновском метаанализе 28 исследований, включившем 16803 пациента, получены данные о том, что в группе МК отмечались лучшие исходы (повышение вероятности на 26%) в достижении целей по отказу от курения при сравнении с кратким консультированием или стандартной помощью [26]. С практической точки зрения интересным представляется тот факт, что более выраженный эффект был выявлен в случае, если консультирование проводилось лечащим врачом (повышение вероятности в 3,5 раза), а не отдельным сторонним консультантом/психологом (повышение вероятности всего на 25%) [26]. Кроме того, был изучен вариант краткого МК с продолжительностью сессии <20 мин, который также показал свою эффективность.

В исследовании Barrett S, et al. (2020) изучалось влияние МК в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией, осуществляемого в формате пяти телефонных консультаций, на уровень физической активности (ФА) у амбулаторных пациентов. В экспериментальной группе отмечался более высокий уровень ФА умеренной и высокой интенсивности по сравнению с группой контроля как непосредственно после вмешательства ( $p < 0,001$ ), так и через 9 мес. после его окончания ( $p < 0,001$ ). В частности, через 9 мес. после окончания консультирования в экспериментальной группе средний уровень ФА умеренной/высокой интенсивности составлял

22 мин/день. Кроме того, в экспериментальной группе через 9 мес. после окончания вмешательства отмечались благоприятные изменения в отношении массы тела ( $p<0,001$ ), окружности талии ( $p<0,001$ ), индекса массы тела (ИМТ) ( $p<0,001$ ), самооэффективности в отношении ФА ( $p<0,001$ ) и качества жизни, связанного со здоровьем ( $p<0,001$ ) [27].

В систематическом обзоре и метаанализе Armstrong MJ, et al. (2011) проанализированы данные 11 исследований, посвященных применению МК при снижении веса [28]. Выявлено статистически значимое снижение массы тела и ИМТ при проведении МК (способ проведения МК в разных исследованиях варьировал — от очного до дистанционного, от индивидуального до группового; суммарная продолжительность сессий также варьировала от 50 до 323 мин).

В исследовании Куликовой М.С. и др. (2021) выявлено положительное влияние проведения МК на очных визитах в сочетании с дистанционной поддержкой у пациентов в возрасте 18-60 лет с ИМТ 27-37 кг/м<sup>2</sup> [29]. На первом очном визите всем пациентам проводилась персонифицированная профилактическая консультация по методике МК; также всем участникам было выдано оборудование для самоконтроля (весы, шагомер и тонометр). Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В группе активного наблюдения (с проведением очных визитов во время исследования) и в группе самоконтроля (только дистанционная поддержка с помощью приложения для смартфона "Доктор ПМ") через 6 мес. выявлено статистически значимое снижение массы тела на 5 и 4,8 кг ( $p<0,05$ ); уменьшение окружности талии на 6 и 4 см ( $p<0,05$ ), соответственно; увеличение количества шагов в день с 6667 до 8514 ( $p<0,05$ ) в группе активного наблюдения и с 5511 до 8471 ( $p<0,05$ ) в группе самоконтроля. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение профиля питания в сторону более здоровых паттернов — уменьшение потребления жирных сортов мяса и молочных продуктов, переработанного мяса; увеличение потребления до  $\geq 500$  г овощей и фруктов [29].

Iovino P, et al. (2021) проведен анализ влияния МК (одна очная сессия МК длительностью ~60 мин и 3 последующих телефонных консультации с частотой 1 раз/2 нед. для поддержания и усиления эффекта первичной очной консультации) на исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выявлено, что в группе, где МК проводилось как для пациентов, так и для медицинского персонала, оказывающего помощь, уровень смертности от всех причин через 3 мес. после включения оказался статистически значимо ниже (на 89%) по сравнению с группой без МК ( $p=0,038$ ) [30]. Представленные данные согласуются и с заключением систематического обзора, включившего 9 исследо-

ваний. В восьми из девяти исследований отмечались позитивные эффекты МК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (улучшение качества жизни, показателей здоровьесберегающего поведения, снижение частоты госпитализаций) по сравнению с классическими рекомендациями в форме совета, в семи исследованиях были выявлены статистически значимые различия [31].

В метаанализе, посвященном изучению влияния МК на уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выявлено значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в группе МК по сравнению с контролем на 29% ( $p=0,003$ ) [32]. Аналогичные результаты представлены и в систематическом обзоре и метаанализе Bilgin A, et al. (2022), включившем 16 исследований. Было показано, что МК приводит к эффективному уменьшению уровня HbA<sub>1c</sub>, постпрандиального уровня глюкозы крови, систолического артериального давления, депрессивных симптомов, эмоционального дистресса и к повышению самооэффективности [33].

В профилактике развития и прогрессирования ССЗ существенную роль играет приверженность пациента лечению. Важными факторами приверженности профилактическому лечению являются психологические характеристики пациентов, особенности восприятия ими здоровья и болезни, а также знание и понимание тех мер и методов, которые необходимо использовать для предотвращения развития ССЗ. Предрасполагающими факторами недостаточной приверженности в кардиологии могут быть необходимость длительного, фактически пожизненного, приема лекарственных препаратов, отсутствие значимых симптомов (пациентам с дислипидемиями и некоторыми другими патологиями чаще всего необходимо принимать препараты, даже когда субъективно их ничто не беспокоит), страх побочных эффектов длительной терапии, необходимость комбинированного профилактического воздействия сразу на многие ФР и сочетанные заболевания [34]. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований выявил, что значимые улучшения приверженности лекарственной терапии под воздействием МК обнаружены в 23 работах, а еще в 19 исследованиях наблюдалось улучшение других клинических результатов, таких как снижение поведения риска и улучшение симптомов заболеваний [35].

В последние годы развиваются новые направления в применении МК, в частности с применением современных технологий — сети интернет, смартфонов и т.п. В систематическом обзоре Pedamallu H, et al. (2022) были изучены эффекты МК, проводимого посредством мобильной или других электронных средств связи [36]. Проанализировано 34 исследования, в которых при проведении МК использовались текстовые сообщения, интернет-платформы, при-

ложения для смартфонов. В 23 из 30 рандомизированных контролируемых исследований выявлены статистически значимые улучшения в отношении нездоровых вариантов поведения, при этом в 11 исследованиях оценивали удобство и удовлетворенность при проведении МК с применением дистанционных технологий — все исследования выявили высокие оценки по данным параметрам [36].

В работе Сирота Н.А. и др. (2019) исследован комплексный подход к коррекции ФР ССЗ с применением методов МК и других современных медикопсихологических и дистанционных технологий [14]. В экспериментальной группе (очное МК в сочетании с другими методами профилактического консультирования на первичном визите, затем консультирование в дистанционном формате не <1 раза/мес.) через 12 мес. выявлено статистически значимое улучшение ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе сравнения таких ФР ССЗ, как употребление овощей и фруктов  $\geq 400$  г/день, уровень ФА  $\geq 150$  мин/нед., ИМТ, окружность талии, уровень общего холестерина, достижение целевых уровней артериального давления; также отмечено значимое снижение количества выкуриваемых сигарет у курящих пациентов ( $p < 0,05$ ) [14].

В связи с большим количеством исследований, подтверждающих эффективность МК в отношении коррекции ФР ССЗ, данная технология была включена в ряд официальных документов, клинических и методических рекомендаций. В частности, МК является базовым компонентом профилактического консультирования в рамках диспансеризации, описанного в методических рекомендациях "Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения" Драпкиной О.М. и др. (2020)<sup>4</sup> [18]. Большое значение формированию мотивации, а также учету стадии изменений, на которой находится пациент, уделено в Национальном руководстве 2022г "Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации" [19]. В клинических рекомендациях по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов 2016г проведение МК рекомендуется для работы с пациентами при необходимости модификации образа жизни с классом рекомендаций I (рекомендовано) и уровнем доказательности A (данные, полученные из нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализов); в подобных клинических рекомендациях 2021г также говорится о пользе МК [2, 6].

### Подготовка специалистов

Magill M, et al. (2018) подчеркивают, что на эффективность МК влияет целый ряд факторов, свя-

занных как со специалистом, осуществляющим консультирование (например, эмпатия, "дух" МК), так и с пациентом (например, заинтересованность и активная позиция пациента в получении помощи по изменению привычек образа жизни) [37]. В частности, более четкое следование врачом принципам МК, его сущности при проведении сессий, оказалось достоверно ассоциировано с улучшением поведенческих привычек при последующих визитах ( $p < 0,001$ ) [37].

В связи с этим отдельного внимания заслуживает вопрос подготовки специалистов, обладающих навыками проведения МК [38]. Предлагаются различные модели обучения: от практических очных тренингов до дистанционных онлайн-курсов [38]. Tobey M, et al. (2018) подчеркивают важность поддерживающего обучения для актуализации навыков МК, в частности авторы предлагают использование 1-часового практического занятия, которое включает обзор концептуальных принципов МК, представление кратких интервью по технике SBIRT (Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment — скрининг, краткое вмешательство и направление на лечение) с последующим консультированием специалистами друг друга под наблюдением инструктора [39].

В исследовании Boom SM, et al. (2022) изучались особенности внедрения МК в реальную клиническую практику работы терапевтов и медицинских сестер, прошедших целенаправленное обучение. Наибольшие сложности возникали на этапах применения навыков МК непосредственно в практической деятельности и интеграции МК в рутинный регламент деятельности медицинской организации, в связи с чем исследователи делают вывод, что помимо обучения медицинских специалистов непосредственно технологии и навыкам МК крайне важно уделять внимание факторам, влияющим на внедрение данных навыков в повседневную практику (выделение достаточного количества времени на консультирование, необходимость совмещать МК с другими задачами, например, с медицинским осмотром или сбором анамнеза, в условиях ограниченного времени, сложность поддержания континуума и организации повторных консультаций, например, для врачей стационара, разный уровень понимания пациентов и др.) [40].

Актуальным является и вопрос о том, кто должен проводить МК. С одной стороны, терапевты, кардиологи и другие профильные специалисты являются теми экспертами, к кому в первую очередь обращается пациент, в связи с чем очень важно, чтобы они владели навыками МК. С другой стороны, временные ресурсы данных специалистов в настоящее время существенно ограничены, в этом случае на помощь могут приходить сотрудники отделений и кабинетов медицинской профилактики — врачи,

<sup>4</sup> Приказ Минздрава России от 29.03.2019 № 173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

клинические психологи и, возможно, специально обученный средний медицинский персонал.

## Заключение

МК является важным компонентом работы при оказании помощи пациентам кардиологического профиля. С учетом данных о более высокой эффективности при выполнении МК непосредственно лечащим врачом, перспективным представляется обучение навыкам такого консультирования врачей-терапевтов, кардиологов, семейных врачей, врачей общей практики. Широкое применение данного метода и организационно-нормативные мероприятия по его внедрению необходи-

мы и в рамках работы кабинетов и отделений медицинской профилактики.

Целенаправленная подготовка специалистов и точное следование ими сущности ("духу") и технологиям МК, а также организационная работа по выделению специального времени для такого консультирования, в т.ч. с использованием современных телемедицинских технологий, являются важными компонентами успеха внедрения МК в реальную клиническую практику.

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

## Литература/References

1. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB484.
3. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Ter Arkh. 2020;(92):4-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
4. Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare 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.
5. Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, et al. Adherence to a healthy lifestyle of the Russian population depending on the socio-demographics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2452. (In Russ.) Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А. и др. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2452. doi:10.15829/1728-8800-2020-2452.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
7. Miller WR. Motivational interviewing with problem drinkers. Behav Psychother. 1983;11(2):147-72.
8. Miller W, Rollnick S. Motivational Interviewing: Helping People Change (3<sup>rd</sup> Ed.). NY: Guilford Press, 2013, 482 p. ISBN-13:978-1609182274.
9. Rollnick S, Miller W, Butler C. Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior. NY: Guilford Press, 2008, 210 p. ISBN-13:978-1-5985-612-0.
10. Arkowitz H, Miller W, Rollnick S. Motivational Interviewing in the Treatment of Psychological Problems, 2<sup>nd</sup> Ed. (Applications of Motivational Interviewing). NY: Guilford Press, 2017, 400 p. ISBN: 9781462530120.
11. Sirota NA, Yaltonsky VM. Working with Motivation. Chapter 3. In: Guidelines for the Rehabilitation of Patients with Dependence on Psychoactive Substances/Edited by Valentik Yu. V., Sirota N. A. M.: Litera, 2002:93-124. (In Russ.) Сирота Н.А., Ялтонский В.М. Работа с Мотивацией. Глава 3. В кн: Руководство по реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ под ред. Валентика Ю.В., Сирота Н.А. М.: Литера, 2002:93-124. ISBN: 5-94973-005-4.
12. Sirota NA, Yaltonsky VM. Motivational Work with Persons Using Drugs and Dependent on Them. In: Guide to Narcology, Ed. N. N. Ivanets. 2<sup>nd</sup> Ed. M.: OOO Medical Information Agency, 2008:765-82. (In Russ.) Сирота Н.А., Ялтонский В.М. Мотивационная работа с лицами, употребляющими наркотики и зависимыми от них. В кн: Руководство по наркологии, под ред. Н.Н. Иванца. 2е Изд. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2008:765-82. ISBN: 978-5-8948-1679-1.
13. Yaltonsky VM, Yaltonskaya AV. Formation of Motivation to Change Behavior Caused by Abuse of Alcohol and Other Psychoactive Substances. Methodical Guidelines, 2013, 20 p. (In Russ.) Ялтонский В.М., Ялтонская А.В. Формирование мотивации на изменение поведения, вызванного злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами. Методические рекомендации, 2013, 20 с.
14. Sirota NA, Sivakova OV, Yaltonsky VM. Dynamics of risk factors for heart disease under the influence of remote medical and psychological counseling. Counseling psychology and psychotherapy. 2019;27(3(105)):175-96. (In Russ.) Сирота Н.А., Сивакова О.В., Ялтонский В.М. Динамика факторов риска заболеваний сердца под влиянием дистанционного медико-психологического консультирования. Консультативная психология и психотерапия. 2019;27(3(105)):175-96. doi:10.17759/cpp.20192703011.
15. Lishchenko OV, Drozdova LY, Drapkina OM. Application of the method of motivational counseling in obese patients: a literature review. Profil meditsina. 2021;24(12):110. (In Russ.) Лищенко О.В., Дроздова Л.Ю., Драпкина О.М. Применение метода мотивационного консультирования у пациентов с ожирением: обзор литературы. Профилактическая медицина. 2021;24(12):110. doi:10.17116/profmed202124121110.
16. Drozdova LY, Ivanova ES, Lishchenko OV. Modern approaches for conducting motivational counseling for correction of the risk factors and adherence improving: Literature review. Profil Meditsina. 2019;22(2):101-6. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Ива-

- нова Е. С., Лищенко О. В. Современные подходы к мотивационному консультированию с целью коррекции факторов риска и повышения приверженности: обзор литературы. Профилактическая медицина. 2019;22(2):101-6. doi:10.17116/PROFMED201922021101.
17. Drozdova LY, Lischenko OV, Drapkina OM. Technologies of motivational counseling. *Profil Meditsina*. 2020;23(2):97-101. (In Russ.) Дроздова Л. Ю., Лищенко О. В., Драпкина О. М. Технологии мотивационного консультирования. Профилактическая медицина. 2020;23(2):97-101. doi:10.17116/PROFMED20202302197.
  18. Drapkina OM, Drozdova LYu, Kalinina AM, et al. Organization of Preventive Medical Examination and Dispenserization of Certain Groups of the Adult Population. Guidelines. FSBI "NMRC TPM" of the Ministry of Healthcare of Russia; 2020. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Калинина А. М. и др. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; 2020. 232 с. ISBN: 978-5-6043991-1-8.
  19. 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., et al. 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.
  20. Thompson DR, Chair SY, Chan SW, et al. Motivational interviewing: a useful approach to improving cardiovascular health? *J Clin Nurs*. 2011;20(9-10):1236-44. doi:10.1111/j.1365-2702.2010.03558.x.
  21. Bischof G, Bischof A, Rumpf H. Motivational Interviewing: An Evidence-Based Approach for Use in Medical Practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(7):109-15. doi:10.3238/arztebl.m2021.0014.
  22. Sirota NA, Yalton VM. The use and implementation of programs for the rehabilitation and prevention of addictive behavior as an urgent task of Russian clinical psychology. *Medical psychology in Russia electronic scientific journal*. 2012;2. (In Russ.) Сирота Н. А., Ялтонский В. М. Применение и внедрение программ реабилитации и профилактики зависимого поведения как актуальная задача российской клинической психологии. Медицинская психология в России, электрон науч журн. 2012;2. [http://medpsy.ru/mprij/archiv\\_global/2012\\_2\\_13/nomer/nomer05.php](http://medpsy.ru/mprij/archiv_global/2012_2_13/nomer/nomer05.php).
  23. Stewart EE, Fox CH. Encouraging patients to change unhealthy behaviors with motivational interviewing. *Fam Pract Manag*. 18(3):21-5.
  24. Prochaska J, Norcross J. Comparative Conclusions Toward a Transtheoretical Therapy. Chapter 17. In: *Systems of Psychotherapy: A Transtheoretical Analysis*. 9<sup>th</sup> Ed. Oxford University Press; 2018. ISBN-13:978-0190880415.
  25. DiClemente C, Graydon M. Changing Behavior Using the Transtheoretical Model. Chapter 10. In: Hagger MS. *The Handbook of Behavior Change (Cambridge Handbooks in Psychology)*. 2020. ISBN-13:978-1108496391.
  26. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD006936. doi:10.1002/14651858.CD006936.pub3.
  27. Barrett S, Begg S, O'Halloran P, et al. A physical activity coaching intervention can improve and maintain physical activity and health-related outcomes in adult ambulatory hospital patients: the Healthy4U-2 randomised controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1). doi:10.1186/S12966-020-01063-X.
  28. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE, et al. Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(9):709-23. doi:10.1111/J.1467-789X.2011.00892.X.
  29. Kulikova MS, Gornyi BE, Kontsevaya AV, et al. The performance of remote technologies in management and self-management of overweight and obesity in primary care. *Profil Meditsina*. 2021;24(10):24-31. (In Russ.) Куликова М. С., Горный Б. Э., Концевая А. В. и др. Результативность дистанционных технологий при контроле и самоконтроле избыточной массы тела и ожирения у пациентов первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2021;24(10):24-31. doi:10.17116/PROFMED20212410124.
  30. Iovino P, Rebora P, Occhino G, et al. Effectiveness of motivational interviewing on health-service use and mortality: a secondary outcome analysis of the MOTIVATE-HF trial. *ESC Hear Fail*. 2021;8(4):2920-7. doi:10.1002/EHF2.13373.
  31. Poudel N, Kavookjian J, Scalese MJ. Motivational Interviewing as a Strategy to Impact Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review. *Patient*. 2020;13(1):43-55. doi:10.1007/S40271-019-00387-6.
  32. Berhe KK, Gebru HB, Kahsay HB. Effect of motivational interviewing intervention on HgbA1C and depression in people with type 2 diabetes mellitus (systematic review and meta-analysis). *PLoS One*. 2020;15(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0240839.
  33. Bilgin A, Muz G, Yuce GE. The effect of motivational interviewing on metabolic control and psychosocial variables in individuals diagnosed with diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns*. Published online 2022. doi:10.1016/J.PEC.2022.04.008.
  34. Ihm SH, Kim K II, Lee KJ, et al. Interventions for Adherence Improvement in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: Expert Consensus Statement. *Korean Circ J*. 2022;52(1):1. doi:10.4070/KCJ.2021.0226.
  35. Papus M, Dima AL, Viprey M, et al. Motivational interviewing to support medication adherence in adults with chronic conditions: Systematic review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. Published online June 2022. doi:10.1016/J.PEC.2022.06.013.
  36. Peadarallu H, Ehrhardt MJ, Maki J, et al. Technology-Delivered Adaptations of Motivational Interviewing for the Prevention and Management of Chronic Diseases: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2022;24(8):e35283. doi:10.2196/35283.
  37. Magill M, Apodaca TR, Borsari B, et al. A meta-analysis of motivational interviewing process: Technical, relational, and conditional process models of change. *J Consult Clin Psychol*. 2018;86(2):140-57. doi:10.1037/CCP0000250.
  38. Jacobs NN, Calvo L, Dieringer A, et al. Motivational Interviewing Training: A Case-Based Curriculum for Preclinical Medical Students. *MedEdPORTAL J Teach Learn Resour*. 2021;17:11104. doi:10.15766/MEP\_2374-8265.11104.
  39. Tobey M, Marcovitz D, Aragam G. A 1-Hour Session to Refresh Motivational Interviewing Skills for Internal Medicine Residents Using Peer Interviews. *MedEdPORTAL J Teach Learn Resour*. 2018;14:10679. doi:10.15766/MEP\_2374-8265.10679.
  40. Boom SM, Oberink R, Zonneveld AJE, et al. Implementation of motivational interviewing in the general practice setting: a qualitative study. *BMC Prim care*. 2022;23(1). doi:10.1186/S12875-022-01623-Z.

## Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П.

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

Перераспределение компонентов состава тела при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальным и малоизученным вопросом. Несмотря на существенное влияние уменьшения мышечной массы, перераспределения жировой массы на течение и прогноз ХСН, состав тела редко учитывается при лечении этого заболевания. В связи с этим цель настоящего обзора — систематизация имеющейся информации и привлечение внимания клиницистов к данной проблеме. Представленные в обзоре данные позволяют рассмотреть компоненты состава тела в качестве управляемых факторов, нормализация которых способствует улучшению прогноза у пациентов с ХСН, а изучение патофизиологических механизмов развития аномалий состава тела при ХСН позволит вести поиск новых терапевтических мишеней. Оценка состава тела с помощью антропометрических и, при необходимости, инструментальных методов позволит разработать индивидуальную стратегию лечения ХСН с включением комплекса немедикаментозных мероприятий.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, состав тела, саркопения, саркопеническое ожирение, ожирение, кахексия.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 24/10-2022

Рецензия получена 27/10-2022

Принята к публикации 11/11-2022



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3451. doi:10.15829/1728-8800-2022-3451. EDN XGBMPU

### Body composition in patients with heart failure

Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yaraliev E. K., Myasnikov R. P.

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

The redistribution of body composition components in heart failure (CHF) is an urgent and poorly understood issue. Despite the significant impact of a decrease in muscle mass, redistribution of fat mass on the course and prognosis of HF, body composition is rarely taken into account in the treatment of this disease. In this regard, the purpose of this review was to systematize the available data and draw the attention of clinicians to this problem. The data presented in the review make it possible to consider the components of body composition as controllable factors, the normalization of which improves the prognosis in patients with HF. The study of pathophysiological mechanisms for the development of body composition anomalies in HF will make it possible to search for new therapeutic targets. Assessment of body composition will make it possible to develop an individual strategy for the treatment of HF, including a set of non-drug measures.

**Keywords:** heart failure, body composition, sarcopenia, sarcopenic obesity, obesity, cachexia.

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Yaraliev E. K.\* ORCID: 0000-0003-0700-9967, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364.

\*Corresponding author: elvira.yaraliev@yandex.ru

**Received:** 24/10-2022

**Revision Received:** 27/10-2022

**Accepted:** 11/11-2022

**For citation:** Drapkina O. M., Skripnikova I. A., Yaraliev E. K., Myasnikov R. P. Body composition in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3451. doi:10.15829/1728-8800-2022-3451. EDN XGBMPU

ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОБ — окружность бедер, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН<sub>ФВ</sub> — ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, ХСН<sub>сФВ</sub> — ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, ДХА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, NT-proBNP — N-terminal probrain natriuretic peptide (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического гормона В-типа), SD — стандартное отклонение.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elvira.yaraliev@yandex.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, Яралиева Э. К.\* — аспирант отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0003-0700-9967, Мясников Р. П. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, руководитель клиники сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-9024-5364].

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

- Изменения состава тела в виде ожирения, саркопении, саркопенического ожирения и кахексии широко распространены при разных стадиях и функциональных классах хронической сердечной недостаточности (ХСН).
- Данные аномалии состава тела при ХСН сопряжены с ухудшением переносимости физических нагрузок, снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Современные представления о патофизиологических иммунометаболических механизмах развития аномалий состава тела при ХСН позволяют рассмотреть новые терапевтические мишени для лечения ХСН.
- Нормализация состава тела с помощью реабилитационных мероприятий является доступным и легко применимым в практике способом улучшения прогноза при ХСН.

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

- Changes in body composition in the form of obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity and cachexia are common in different stages and functional classes of heart failure (CHF).
- These anomalies of body composition in HF are associated with a deterioration in exercise tolerance, a decrease in the quality of life and an unfavorable prognosis.

**What might this study add?**

- Modern ideas about the immunometabolic pathogenesis of body composition anomalies in HF make it possible to consider new therapeutic targets for HF treatment.
- Normalization of body composition with the help of rehabilitation measures is an affordable and easily applicable way in practice to improve the prognosis in HF.

**Введение**

В настоящее время состав тела все чаще рассматривается, как системный маркер тяжести при хронических заболеваниях, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). При исследовании состава тела у пациентов с ХСН было выявлено уменьшение костной и перераспределение жировой и безжировой массы [1, 2]. Распространенность ХСН в мире и в Российской Федерации продолжает увеличиваться преимущественно в старших возрастных группах за счет снижения смертности от инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, увеличения распространенности сахарного диабета, ожирения и общего старения населения [3]. У пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста потеря мышечной ткани имеет существенные клинические последствия в виде развития синдрома хрупкости, высокого риска падений и переломов, ухудшения качества жизни, а также инвалидности, повторных госпитализаций и повышенной смертности [4]. Внимание к составу тела при ХСН также усиливается за счет "парадокса ожирения". Хотя ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы и может быть фактором риска ХСН, в литературе встречаются противоречивые данные о влиянии ожирения на выживаемость у пациентов с ХСН [5]. Современные стандарты лечения ХСН ориентированы, в первую оче-

редь, на восстановление насосной функции сердца и устранение избыточной нейрогормональной активности плазмы крови. Состав тела редко учитывается при лечении ХСН, в то время как ускоренная потеря мышечной массы тела, перераспределение жировой массы оказывают существенное влияние на прогноз у пациентов с ХСН.

Целью настоящего обзора литературы является изучение имеющихся публикаций и систематизация данных по композиционному составу тела у пациентов с ХСН. В задачи обзора входит оценка вклада компонентов состава тела в течение, прогрессирование и прогноз ХСН, а также привлечение внимания клиницистов и исследователей к анализу распределения компонентов состава тела с помощью более совершенных методик, помимо рутинного измерения индекса массы тела (ИМТ), и к существующим в настоящее время эффективным стратегиям лечения ХСН с включением комплекса немедикаментозных и реабилитационных мероприятий.

**Материал и методы**

Проведен поиск литературных источников и анализ публикаций в базах данных eLIBRARY, Medline (PubMed), Cochrane Library, Google Scholar за период 1988-2022гг. Основными ключевыми словами для поиска явились: "хроническая сердечная недостаточность", "состав тела", "саркопения", "саркопеническое ожирение", "ожирение", "кахексия". В окончательный список литературы было отобрано 43 публикации, которые соответствуют цели исследования.

## Результаты

Исследования состава тела стали выделяться в новое направление сравнительно недавно, начиная со второй половины XXв. Рост количества публикаций по данной тематике связан как с совершенствованием методик определения состава тела, так и с подтверждением связи компонентов состава тела с увеличением заболеваемости и смертности для широкого круга нозологий.

### Методы исследования состава тела

Для оценки состава тела человека используются различные модели. В традиционной двухкомпонентной модели под составом тела подразумевается пропорциональное соотношение безжировой массы тела, в которую входят мышцы, костная ткань, внутренние органы, и жировой массы тела, включающей необходимые и запасаемые части жировой ткани [6]. Однако существует и трехкомпонентная модель, которая представлена жировой, безжировой массой и отдельно жидкими средами. В настоящее время по измеряемым параметрам методы оценки состава тела можно разделить на антропометрические (ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), толщина кожных складок) и инструментальные (биоимпеданс, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография). По сравнению с антропометрическими показателями инструментальные методы обеспечивают более высокую точность и надежность исследования, а КТ является золотым стандартом анализа состава тела. Программное обеспечение "Все тело" ("Whole Body") на современных рентгеновских денситометрах позволяет определить содержание 3-х составляющих: минералов, жировой массы и безжировой массы. Основным недостатком DXA является проекция 3-мерных структур на плоскость и, следовательно, наложение в получаемом изображении отпечатков одних органов на другие. Напротив, КТ предоставляет точную и высококачественную информацию о составе тела, включая качественную характеристику тканей. КТ дает возможность оценки плотности ткани в каждой точке изображения поперечного сечения тела. Эта информация используется для определения вида ткани, к которой она относится. На основе информации о плотности и объеме строится оценка скелетных мышц, межмышечной жировой ткани, висцеральной и подкожной жировой ткани, массы внутренних органов. Однако широкому применению КТ для оценки показателей состава тела препятствуют высокая стоимость, низкая доступность и высокая доза облучения. В связи с этим DXA, являясь надежным методом оценки минеральной плотности скелета, также выступает в качестве доступного в клинической практике высокоточного способа измерения компонентов состава тела.

### Влияние ХСН на состав тела

Существует сложная взаимосвязь между ХСН, составом тела и метаболизмом. Наиболее распространенными нарушениями состава тела при разных типах ХСН являются саркопения, ожирение, саркопеническое ожирение и кахексия. Длительное время номенклатура ХСН подразумевала кардиоцентрический синдром, что поддерживало приоритетность исследований и методов лечения ХСН, основанных на морфологических, гемодинамических и других центральных кардиальных патофизиологических механизмах с относительно меньшим акцентом на периферические последствия заболевания. Согласно современному определению, под ХСН подразумевают синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом). Однако прежнее определение Всемирной организации здравоохранения, данное в 1995г, в большей мере отражало многосистемность этого заболевания, которое протекает с вовлечением не только сердца и периферических сосудов, но и почек, симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), некоторых циркулирующих гормонов, локальной паракринной и аутокринной систем и метаболических процессов в скелетной мускулатуре. Согласно современной классификации по результатам измерения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выделяют три типа ХСН: ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  (ХСНсФВ), ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ — 41–49% и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  (ХСНнФВ). В структуре ХСН на долю ХСНсФВ приходится 56% всех случаев заболевания [7], что свидетельствует о высокой распространенности данного типа и разнообразии его причин [8]. Ключевым способом в этом поиске, по мнению большинства авторов, является понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ХСНсФВ и разработка препаратов, влияющих на звенья патогенеза. Все чаще признается, что ХСНсФВ и ХСНнФВ имеют различные патофизиологические механизмы, которые могут сосуществовать в конкретных подгруппах пациентов [9]. Двухнаправленное перекрестное взаимодействие иммунных и метаболических процессов, названное "метавоспалением", рассматривается как центральный компонент кардиометаболических состояний, в т.ч. ХСНсФВ [10]. Поиск точных патофизиологических механизмов развития ХСНсФВ позволит

преодолеть ограничения подхода, основанного на объеме ФВ ЛЖ [9].

Как ХСНнФВ, так и ХСНсФВ могут сопровождаться изменениями состава тела. В сравнительно недавно проведенное исследование [11] по оценке вклада состава тела в развитие ХСН были включены 2 когорты пожилых участников: в одной из них была выполнена DXA ( $n=3261$ ), в другой — КТ ( $n=2332$ ). В течение периода наблюдения 11,8 лет у 927 участников развилась ХСН (у 314 ХСНнФВ и у 298 ХСНсФВ). Были получены неожиданные результаты, противоречащие предыдущим исследованиям. Основные компоненты состава тела, измеренные с помощью DXA (общая безжировая и жировая масса), не показали никакой связи с ХСН. После корректировки на рост, вес и сердечно-сосудистые факторы риска была отмечена тенденция к прямой связи общей безжировой массы с выраженностью ХСН: отношение рисков (ОР) составило 1,25 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,00–1,56) при изменении массы на 1 SD. Для общей жировой массы показана обратная связь: ОР=0,82 (95% ДИ: 0,68–0,99). Плотность мышц бедер, измеренная с помощью КТ, была также обратно связана с развитием ХСН: ОР=0,87 (95% ДИ: 0,78–0,97). Закономерности были аналогичны для подтипов ХСН. Результаты этого исследования подчеркивают ограничения DXA для оценки риска ХСН у пожилых людей и подтверждают приоритетность исследования качества скелетных мышц, измеряемого с помощью КТ, над массой, как определяющим фактором частоты ХСН.

#### **Скелетная миопатия и саркопения при ХСН**

Одним из наиболее важных симптомов у пациентов с ХСН, который негативно влияет на качество жизни и прогноз, является непереносимость физических нагрузок (ФН). Снижение максимальной физической работоспособности у пациентов с ХСН слабо коррелирует с центральной гемодинамикой. Существовавшая механистическая концепция ХСН оказалась несостоятельной еще в прошлом столетии, когда было показано, что после трансплантации сердца способность к ФН у пациентов с ХСН увеличивается только со временем, несмотря на нормальную работу пересаженного сердца [12]. Нейрогормональная модель, основанная на функционировании РААС, симпатoadреналовой системы и комплекса натрийуретических пептидов, позволившая разработать современную лекарственную терапию ХСН, также не может полностью объяснить прогрессирование симптомов при ХСН.

В отличие от традиционного взгляда, который рассматривает нарушение работы сердца в качестве основной причины снижения физической работоспособности пациентов с ХСН, за последние 20 лет появляется все больше доказательств о значимой роли миопатии при ХСН. В 1994г бы-

ла предложена "мышечная гипотеза", осветившая роль хронической гипоксии скелетной мускулатуры в формировании и прогрессировании ХСН и объяснившая возникновение симптомов и рефлекторных нарушений периферическими аномалиями поперечнополосатой мышечной ткани. Данная гипотеза предполагает, что большая часть непереносимости ФН у пациентов с ХСН связана с изменениями в скелетных мышцах в виде атрофии мышечных волокон, увеличения доли волокон II типа и снижения окислительного потенциала [13]. Скелетная мускулатура контролирует деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем посредством эргорефлекса, который возникает в ответ на накопление метаболитов в мышечном волокне и направлен на их удаление и усиление аэробного окисления. Развивающаяся при ХСН скелетная миопатия характеризуется преобладанием в условиях гипоксии анаэробных процессов образования энергии в мышечном волокне над аэробными [14]. Дисбаланс аэробных и анаэробных процессов способствует активации эргорефлекса с последующим повышением тонуса симпатической нервной системы, увеличением частоты сердечных сокращений, системной вазоконстрикцией, усиленной вентилаторной реакцией на ФН, ведущей к появлению у пациента усталости, одышки, сердцебиения [13]. Вышеописанные процессы усиливают ишемию поперечнополосатой мускулатуры, замыкая еще один "мышечный порочный круг" патогенеза ХСН, подобный "порочному кругу" нейрогуморальной активации. Таким образом, ХСН и миопатия усугубляют прогрессирование друг друга, а сочетание данных синдромов увеличивает вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациента [15, 16]. По данным ряда исследований изменения в виде атрофии скелетных мышц, снижения доли окислительных мышечных волокон I типа, уменьшения плотности капилляров, нарушения митохондриального дыхания, способствующих уменьшению пикового потребления кислорода и снижению мышечной силы, схожи как у пациентов с ХСНсФВ, так и у пациентов с ХСНнФВ [17].

Прогрессирующая потеря мышечной массы и силы, описываемая термином "саркопения", представляет собой маркер неблагоприятного исхода при ХСН [18]. Результаты исследования SICA-HF (Studies investigating co-morbidities aggravating heart failure) показали, что распространенность саркопении у пациентов с ХСН на ~20% выше, чем у здоровых людей [19]. В недавно проведенном метаанализе [20] распространенность саркопении при ХСН составила 34%, с вариабельностью в различных исследованиях от 10 до 69%. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами с ХСН по общей распространенности саркопении обнаружено не было. Отмечается большая частота

саркопении среди госпитализированных пациентов с ХСН (55%) в сравнении с амбулаторными (25%), что объясняется преобладанием начальных стадий ХСН у амбулаторных пациентов и более молодым контингентом в сравнении с госпитализированными. В этот же метаанализ было включено два проспективных исследования по влиянию саркопении на прогноз ХСН. Продemonстрировано, что саркопения у пациентов с ХСН является значимым независимым предиктором неблагоприятных событий, включая госпитализацию и смерть. В другом исследовании по изучению состава тела у пожилых людей [21] в течение 6 лет ежегодно проводился анализ состава тела у лиц с развившейся ХСН и без таковой с помощью DXA. Было показано, что у лиц с впервые развившейся ХСН потеря мышечной массы была значительно больше по сравнению с контрольной группой. У мужчин основной группы скорость потери мышечной массы составила 654,6 vs 391,4 г/год в контрольной группе ( $p=0,02$ ). Потеря аппендикулярной массы (суммарной мышечной массы верхних и нижних конечностей) также была больше при ХСН ( $-419,9$  vs  $-318,2$  г/год,  $p=0,02$ ), даже после учета общего изменения веса. Среди женщин с ХСН потеря общей и аппендикулярной мышечной массы была больше, чем у участниц без ХСН, но в меньшей степени, чем у мужчин.

На сегодняшний день известно, что в патогенезе ХСН большую роль играют системное хроническое воспаление, нейрогормональная активация, эндотелиальная дисфункция, способствующие хроническому прокатаболическому состоянию, со сложным перекрестным взаимодействием компонентов состава тела. В качестве одного из самых ранних патофизиологических изменений энергетического обмена при ХСН широко обсуждается измененный профиль миокинов, которые играют ключевую роль в адаптации скелетных мышц к снижению перфузии. Помимо основных функций мышечная ткань обладает гормональной активностью. Миокин включают большой спектр биологически активных молекул, высвобождаемых скелетными мышцами и кардиомиоцитами, профиль которых соответствует прогрессированию ХСН, а также развитию саркопении и кахексии у этих пациентов. Миокины регулируют энергетический гомеостаз аутокринным/паракринным образом, обеспечивая адаптивную метаболическую и гормональную регуляцию структуры и функции скелетных мышц уже на ранней стадии ХСН. Изменение профиля миокинов у пациентов с ХСН происходит даже на ранней стадии заболевания и рассматривается как возможная мишень для терапии заболевания. Некоторые миокины, такие как миостатин, ирисин, нейротрофический фактор головного мозга, интерлейкин-15, фактор роста фибробластов-21 и фактор

дифференцировки роста-11, участвующие в регуляции патогенеза миопатии, связанной с ХСН, обнаруживаются в периферической крови, и оценка их циркулирующих уровней может дать новое представление о течении ХСН и стратифицировать пациентов с более высоким риском неблагоприятных исходов до стадии саркопении [16, 22]. Было обнаружено, что уровни миостатина в сыворотке крови у пациентов с ХСН выше, чем у здоровых добровольцев, причем пациенты IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA — New York Heart Association) имели самые высокие уровни миостатина в сыворотке крови среди всех 4-х классов. Пациенты с высоким уровнем миостатина имели более низкую выживаемость (73,95 vs 93,75%;  $p<0,05$ ) и большее количество повторных госпитализаций. Также отмечена положительная корреляция с биомаркером тяжести ХСН N-концевым фрагментом предшественника мозгового натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP — N-terminal probrain natriuretic peptide): уровни миостатина в сыворотке крови были выше в группах с умеренным и высоким терцилем NT-proBNP по сравнению с группой с низким терцилем —  $15,47\pm 4,25$  vs  $14,18\pm 3,69$  нг/мл ( $p=0,026$ );  $16,28\pm 5,34$  vs  $14,18\pm 3,69$  нг/мл ( $p=0,002$ ) [15]. Исследование демонстрирует, что уровень миостатина в сыворотке крови может отражать тяжесть ХСН и являться независимым предиктором неблагоприятного прогноза при ХСН.

#### **Саркопеническое ожирение при ХСН**

Когда саркопения развивается на фоне повышенной жировой массы, она определяется как саркопеническое ожирение. Иными словами, в дополнение к имеющемуся снижению мышечной массы и силы саркопеническое ожирение требует наличия избыточной жировой массы. Интересно, что пациенты с ХСНсФВ демонстрируют высокую распространенность саркопенического ожирения [18]. Несмотря на отсутствие исследований в популяции ХСНнФВ, описывающих саркопеническое ожирение, как единое целое, высокая частота саркопении и ожирения как отдельных параметров, свидетельствует о широкой распространенности саркопенического ожирения у этих пациентов. Современные данные свидетельствуют о том, что ожирение более характерно для ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ [23]. Среди 4109 пациентов с ХСНсФВ в исследовании I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)  $>80\%$  имели избыточный вес или страдали ожирением [24]. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) была предпринята попытка сравнить различные показатели ожирения с риском развития ХСНсФВ и ХСНнФВ. Было сообщено о значительной связи увеличения ИМТ, ОТ и висцерального жира с ХСНсФВ при отсутствии взаимосвязи показате-

лей с ХСНнФВ [25]. В другом исследовании было выявлено, что ожирение и связанные с ним метаболические особенности, включая резистентность к инсулину, более тесно связаны с риском возникновения ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ, причем в большей степени у женщин [26].

Понимание связи между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) важно, поскольку ожирение является вторым по значимости модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска. Существует научный консенсус в отношении того, что ожирение увеличивает риск ССЗ, включая ХСН. Однако во многих исследованиях при хронических заболеваниях наблюдалась большая выживаемость среди лиц с избыточным весом или ожирением. Это эпидемиологическое наблюдение было названо "парадоксом ожирения". В недавний аналитический обзор по парадоксу ожирения при ХСН включен ряд работ, которые показывают, что у этих пациентов избыточный вес и ожирение 1 ст. обеспечивают большую выживаемость, в то время как пациенты с недостаточным весом имели самый высокий риск смерти от всех причин, смерти от ССЗ и госпитализаций [5]. Многочисленные исследования, изучающие влияние ожирения на исходы ССЗ, дали противоречивые результаты, что свидетельствует о сложной взаимосвязи ожирения с ССЗ, требующей дальнейшего изучения.

Наиболее часто используемым инструментом для диагностики ожирения остается ИМТ. Однако простой расчет ИМТ без учета распределения жировой массы (т.е. ОТ, соотношения ОТ к ОБ) может привести к неправильному пониманию распределения компонентов состава тела у конкретного пациента. В ретроспективном анализе была оценена роль распределения жировой массы у пациентов с ХСН с использованием соотношения ОТ/ОБ в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Подобно ОТ, соотношение ОТ/ОБ является более качественным косвенным показателем распределения жировой массы по сравнению с ИМТ и, возможно, лучшим маркером риска ССЗ. Авторы продемонстрировали, что увеличение ИМТ связано с улучшением исходов у пациентов с ХСН с широким диапазоном ФВ ЛЖ, что подтверждает парадокс ожирения при ХСН без гендерных различий. Однако, когда вместо ИМТ использовалось соотношение ОТ/ОБ, результаты были противоположными. Увеличенное соотношение ОТ/ОБ, указывающее на более выраженное висцеральное/центральное ожирение, было связано с 2-кратным увеличением смертности от всех причин, особенно у женщин, независимо от ИМТ и других исходных факторов [27]. Таким образом, ИМТ не является истинным показателем жировой массы в организме, и не позволяет дифференцировать соотношение жировой, мышечной и костной тканей,

а также ИМТ без учета ОТ не может быть критерием фактора риска смерти от ССЗ [28]. Следовательно, влияние ожирения, наиболее часто оцениваемого с помощью ИМТ, на заболеваемость и преждевременную смертность может быть недооценено и привести к неправильной клинической тактике.

Еще одним связующим звеном между ожирением и ХСН является тот факт, что адипоциты продуцируют все составляющие РААС [29], причем экспрессия компонентов РААС более выражена в висцеральной жировой ткани. Образываясь в жировой ткани, они оказывают как системный эффект, что подтверждается обнаружением в 1,5-2 раза более высоких концентраций в плазме крови ренина, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина-II и альдостерона у тучных людей по сравнению с худыми [30], так и локальное действие непосредственно на жировую ткань.

Неблагоприятные эффекты ожирения могут усиливаться как косвенно, способствуя развитию других сопутствующих заболеваний, таких как резистентность к инсулину и гипертония, так и напрямую, благодаря способности высвобождать регуляторные факторы адипоцитокины, участвующие в системном воспалительном процессе. Адипонектин — это продуцируемый жировой тканью противовоспалительный цитокин, уровень которого снижается при таких состояниях, как ожирение и сахарный диабет 2 типа. Низкий уровень адипонектина у здоровых людей в плазме крови связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [31]. Было замечено, что введение адипонектина сопровождается снижением массы тела у экспериментальных животных [32], следовательно, адипонектин может быть вовлечен в механизмы, с помощью которых масса и состав тела влияют на прогноз при ХСН. В исследовании пациентов с ХСНнФВ уровни адипонектина в плазме крови были положительно связаны с уровнями NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), при этом оба биомаркера отрицательно ассоциировались с ИМТ [33]. Показано, что хроническое воспаление в висцеральном жире вызывает системную резистентность к инсулину и усугубляет ХСН [34].

#### Сердечная кахексия

В связи с нарушением физиологического баланса между анаболическими и катаболическими процессами, изменения состава тела при ХСН, в конечном итоге, могут прогрессировать до сердечной кахексии, связанной с крайне неблагоприятным прогнозом. Общепринятым определением сердечной кахексии является произвольная потеря веса не менее чем на 5% за  $\leq 12$  мес. в сочетании с тремя из пяти перечисленных критериев: снижение мышечной силы, усталость, анорексия, низкая безжировая масса тела, повышение уровня С-реактивного белка  $> 10$  мг/л, анемия (гемоглобин  $< 12$  г/дл), снижение сывороточного альбумина

<35 г/л [35]. Системное воспаление при кахексии выражено в гораздо большей степени по сравнению с саркопенией и саркопеническим ожирением. Распространенность сердечной кахексии среди пациентов с ХСН в зависимости от стадии заболевания и от дизайна исследования варьирует от 10 до 39%, а смертность в течение 18 мес. достигает 50% [36].

#### **Физическая активность (ФА), как значимый компонент в комплексе мер по лечению ХСН**

В последнее время в ряде исследований [37, 38] продемонстрирована тесная связь между ФА, кардиореспираторной тренированностью и риском возникновения ХСН. Berry JD, et al. (2013) пришли к выводу, что повышение уровня ФА на 1 единицу метаболического эквивалента (МЕТ), достигнутое в среднем возрасте, было связано с уменьшением риска госпитализации по поводу ХСН после 65 лет на 20% [39]. Недавняя работа на основе объединенного анализа трех крупных когортных исследований подтвердила более сильную дозозависимую связь ФА с ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ [40]. Известно, что на фоне ФА усиливается выработка мышечной тканью миокинов, обладающих противовоспалительным действием и подавляющих окислительный стресс [10]. С помощью физических упражнений при ХСН может быть улучшена и эндотелиальная функция. Хорошо известным эффектом, вызванным ФА, является усиление регуляции эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что приводит к повышению биодоступности оксида азота (NO), улучшению сосудистой функции, а также к снижению окислительного стресса [41]. По результатам метаанализа [42], включившего 13 исследований, умеренные и интенсивные аэробные упражнения значительно снижали сосудистую ригидность.

#### **Заключение**

Патофизиологические механизмы, участвующие в развитии аномалий состава тела, могут выступать новыми терапевтическими мишенями при ХСН. Изменения состава тела, включая саркопению, саркопеническое ожирение и ожирение можно отнести к неблагоприятным прогностическим факторам у пациентов с ХСН, на которые мы можем эффективно повлиять с помощью комплекса медикаментозных и немедикаментозных мероприятий. Для выбора наиболее эффективной тактики лечения пациентов необходимо идентифицировать клинические фенотипы ХСН с оценкой компонентов состава тела. На амбулаторном этапе сопоставление антропометрии (ИМТ, ОТ, соотношение ОТ/ОБ) и оценки мышечной силы и функции — динамометрия, краткая батарея тестов физического функционирования — SPPB (The Short Physical Performance Battery), позволят врачу разработать индивидуальную тактику ведения пациента. Представленные результаты различных исследований свидетельствуют о необходимости уделять более пристальное внимание немедикаментозным методам профилактики и лечения ХСН. В частности, физические упражнения при ХСН признаны научно обоснованной терапевтической стратегией и могут эффективно использоваться на этапах первичной и вторичной профилактики наряду с фармакологическими и другими немедикаментозными методами лечения и выступать в роли фактора, улучшающего прогноз заболевания.

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

#### **Литература/References**

1. Abshire DA, Moser DK, Clasey JL, et al. Body Composition and Bone Mineral Density in Patients with Heart Failure. *West J Nurs Res.* 2017;39(4):582-99. doi:10.1177/0193945916658885.
2. Skripnikova IA, Yarialieva EK, Drapkina OM. Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(6):3233. (In Russ.) Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Драпкина О. М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(6):3233. doi:10.15829/1728-8800-2022-3233.
3. Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, et al. Lifetime Risk of Heart Failure Among Participants in the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(3):250-63. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.043.
4. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;221:674-81. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.046.
5. Donataccio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat Weight Disord.* 2021;26(6):1697-707. doi:10.1007/s40519-020-00982-9.
6. Drapkina OM, Kupreyshvili LV, Fomin VV. Body composition and its role in development of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(5):81-5. (In Russ.) Драпкина О. М., Купрейшвили Л. В., Фомин В. В. Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(5):81-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-81-85.
7. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):1-11. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.007.
8. Paulus WJ. Unfolding Discoveries in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;382(7):679-82. doi:10.1056/NEJMcibr1913825.
9. Schiattarella GG, Tong D, Hill JA. Can HFpEF and HFrEF coexist? *Circulation.* 2020;141:709-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045171.
10. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):423-34. doi:10.1093/cvr/cvaa217.
11. Zhang L, Bartz TM, Santanasto A, et al. Body Composition and Incident Heart Failure in Older Adults: Results from 2 Prospective Cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e023707. doi:10.1161/JAHA.121.023707.

12. Sinoway LI, Minotti JR, Davis D, et al. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1988;61(13):1076-9. doi:10.1016/0002-9149(88)90129-4.
13. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(9):1458-67. doi:10.1002/ehf.2298.
14. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716-26. doi:10.1172/JCI120849.
15. Chen P, Liu Z, Luo Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure. *Eur J Intern Med.* 2019;64:33-40. doi:10.1016/j.ejim.2019.04.017.
16. Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M. Myokines and Heart Failure: Challenging Role in Adverse Cardiac Remodeling, Myopathy, and Clinical Outcomes. *Dis Markers.* 2021;1-17. doi:10.1155/2021/6644631.
17. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, et al. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(6):323-31. doi:10.1007/s11897-018-0408-6.
18. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):492-8. doi:10.1002/ehf2.12237.
19. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013;7(14):512-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs381.
20. Zhang Y, Zhang J, Ni W, et al. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1007-17. doi:10.1002/ehf2.13255.
21. Forman DE, Santanasto AJ, Boudreau R, et al. Impact of Incident Heart Failure on Body Composition Over Time in the Health, Aging, and Body Composition Study Population. *Circ Heart Fail.* 2017;10(9):e003915. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003915.
22. Goletti S, Gruson D. Personalized risk assessment of heart failure patients: more perspectives from transforming growth factor super-family members. *Clin Chim Acta.* 2015;443:94-9. doi:10.1016/j.cca.2014.09.014.
23. Koutroumpakis E, Kaur R, Taegtmeyer H, et al. Obesity and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2021;17(3):345-56. doi:10.1016/j.hfc.2021.02.003.
24. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):324-31. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890.
25. Rao VN, Zhao D, Allison MA, et al. Adiposity and incident heart failure and its subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Heart Fail.* 2018;6(12):999-1007. doi:10.1016/j.jchf.2018.07.009.
26. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-9. doi:10.1016/j.jchf.2018.05.018.
27. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1269-77. doi:10.1002/ehf.1244.
28. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Boytsov SA. Paradox of Obesity and Cardiovascular Mortality. *Kardiologiya.* 2015;55(9):31-6. (In Russ.) Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. "Парадокс ожирения" и сердечно-сосудистая смертность. *Кардиология.* 2015;55(9):31-6. doi:10.18565/cardio.2015.9.31-36.
29. Gioeva ZM, Bogdanov AR, Zaletova T S, et al. Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: A Review of the Literature. *Doctor.Ru.* 2017;10(139):21-5. (In Russ.) Гюева З.М., Богданов А.Р., Залетова Т.С. и др. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Доктор.Ру.* 2017;10(139):21-5.
30. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):14-9. (In Russ.) Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):14-9. doi:10.14341/2072-0351-5481.
31. Oblaukhova VI, Ragino Yul. Effects of biomarkers secreted by visceral adipocytes on the cardiovascular system. *Atherosclerosis.* 2020;16(1):33-52. (In Russ.) Облаухова В.И., Рагино Ю.И. Эффекты биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами, на сердечно-сосудистую систему. *Атеросклероз.* 2020;16(1):33-52. doi:10.15372/ATER20200106.
32. Kandasamy A, Sung M, Boisvenue J, et al. Adiponectin gene therapy ameliorates high-fat, high-sucrose diet-induced metabolic perturbations in mice. *Nutr Diabetes.* 2012;10(2(9)):e45. doi:10.1038/nutd.2012.18.
33. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;112(12):1756-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972.
34. Takada S, Sabe H, Kinugawa S. Abnormalities of Skeletal Muscle, Adipocyte Tissue, and Lipid Metabolism in Heart Failure: Practical Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:79. doi:10.3389/fcvm.2020.00079.
35. Ballyuzek MF, Mashkova MV. Cachexia syndrome: The present state of the problem and importance in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(8):111-8. (In Russ.) Баллюзек М.Ф., Машкова М.В. Синдром кахексии: современное состояние проблемы и значение в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015;87(8):111-8. doi:10.17116/terarkh201587111-118.
36. Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac Cachexia Revisited. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):61-9. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.006.
37. Khan H, Kunutsor S, Rauramaa R, et al. Cardio-respiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):180-8. doi:10.1111/ehf.37.
38. Pandey A, Cornwell WK, Willis B, et al. Body mass index and cardiorespiratory fitness in mid-life and risk of heart failure hospitalization in older age. *JACC Heart Fail.* 2017;5(5):367-74. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.021.
39. Berry JD, Pandey A, Gao A, et al. Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):627-34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000054.
40. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):1129-42. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.081.
41. Marino F, Scalise M, Cianflone E, et al. Physical Exercise and Cardiac Repair: The Potential Role of Nitric Oxide in Boosting Stem Cell Regenerative Biology. *Antioxidants.* 2021;10(7):1-20. doi:10.3390/antiox10071002.
42. Pearson MJ, Smart NA. Aerobic Training Intensity for Improved Endothelial Function in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:1-10. doi:10.1155/2017/2450202.

## Оценка полигенного риска артериальной гипертензии

Лимонова А.С.<sup>1</sup>, Ершова А.И.<sup>1</sup>, Киселева А.В.<sup>1</sup>, Раменский В.Е.<sup>1,2</sup>, Вяткин Ю.В.<sup>1,3</sup>,  
Куценко В.А.<sup>1,4</sup>, Мешков А.Н.<sup>1,5</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет". Новосибирск; <sup>4</sup>Механико-математический факультет ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; <sup>5</sup>ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия стремительное развитие генетических исследований, в частности полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволило выявить сотни вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с развитием АГ. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности в единую систему оценки риска, часто называемую шкалой генетического риска. В рамках настоящего обзора будут рассмотрены наиболее значимые публикации по изучению шкалы генетического риска АГ, обсуждены особенности их разработки и применения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, шкала генетического риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 02/11-2022

**Рецензия получена** 03/11-2022

**Принята к публикации** 05/11-2022



**Для цитирования:** Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В., Раменский В.Е., Вяткин Ю.В., Куценко В.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464. EDN PSSYNQ

### Assessment of polygenic risk of hypertension

Limonova A. S.<sup>1</sup>, Ershova A. I.<sup>1</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Ramensky V. E.<sup>1,2</sup>, Vyatkin Yu. V.<sup>1,3</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,4</sup>, Meshkov A. N.<sup>1,5</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>3</sup>Novosibirsk National Research State University. Novosibirsk; <sup>4</sup>Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Hypertension (HTN) is a leading risk factor for the development of cardiovascular diseases. In recent decades, the rapid development of genetic tests, in particular genome-wide association study (GWAS), has made it possible to identify hundreds of nucleotide sequence variants associated with the development of HTN. One approach to improve the predictive power of genetic testing is to combine information about many nucleotide sequence variants into a single risk assessment system, often referred to as a genetic risk score. Within the framework of this review, the most significant publications on the study of the genetic risk score for HTN will be considered, and the features of their development and application will be discussed.

**Keywords:** hypertension, genetic risk score.

**Relationships and Activities:** none.

Limonova A. S.\* ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
limonova-alena@yandex.ru

**Received:** 02/11-2022

**Revision Received:** 03/11-2022

**Accepted:** 05/11-2022

**For citation:** Limonova A. S., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Ramensky V. E., Vyatkin Yu. V., Kutsenko V. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Assessment of polygenic risk of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464. EDN PSSYNQ

\*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, Ершова А.И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, доцент факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Вяткин Ю.В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, старший преподаватель факультета естественных наук, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ШГР — шкала генетического риска, ШГР<sub>САД</sub> — ШГР для САД, ШГР<sub>ДАД</sub> — ШГР для ДАД, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций, SD — стандартное отклонение.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска позволяют повысить предсказательную способность генетического тестирования посредством интеграции информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности.

#### Что добавляют результаты исследования?

- В рамках настоящего обзора систематизирована информация о шкале генетического риска артериальной гипертензии.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Genetic risk scores improve the predictive power of genetic testing by integrating data about many nucleotide sequence variants.

#### What might this study add?

- This review systematizes data on the genetic risk score for hypertension.

## Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мире составляет 1,28 млрд человек<sup>1</sup>. Она является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза и фибрилляции предсердий, а также приводит к поражению органов-мишеней [1]. Известно, что развитие АГ в молодом возрасте у родителей ассоциировано с ее ранним развитием у потомства [2], а по результатам близнецовых исследований наследуемость гипертонии составляет 50–60% [3]. Однако этот показатель, основанный лишь на опросе пациента, является недостаточно чувствительным [4].

За исключением моногенных форм [5] АГ является мультифакторным заболеванием, генетическая основа которого включает в себя множество полиморфных локусов. Так, с помощью полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено >900 локусов и >1000 вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с развитием АГ [6, 7]. Однако каждый в отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие АГ, объясняет очень малую долю наследуемости в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о нескольких ВНП в единую систему оценки риска, часто называемую "шкалой генетического риска" (ШГР) [8]. Преимуществом ШГР является потенциальная возможность ее применения с рождения человека, что позволит идентифицировать среди молодых лиц

тех, у кого повышен риск развития АГ. На популяционном профилактическом уровне такой подход позволит выявлять среди молодых лиц группу повышенного риска развития АГ и реализовывать для нее более углубленные программы профилактических мероприятий [9]. Такой таргетный подход предполагает, что чем раньше будет скорректирован модифицируемый ФР, тем эффективнее профилактика ССЗ [10]. Таким образом, выявление групп повышенного риска АГ представляется крайне актуальной задачей. Немедикаментозные подходы контроля артериального давления (АД) (уменьшение употребления хлорида натрия и достаточное употребление калия и других элементов, поддержание нормального веса, ограничение употребления алкоголя и регулярная физическая активность) позволяют снизить систолическое АД (САД) на ≥10 мм рт.ст. [11–13]. Такая степень снижения АД сопоставима с различием по уровню АД между лицами высокого и низкого генетического риска АГ на основании ШГР, что будет представлено ниже.

Цель настоящего обзора — анализ литературных данных по оценке ШГР АГ.

### Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "hypertension", "genetic risk score", "blood pressure", "genetics" "артериальная гипертензия", "шкала генетического риска". Глубина поиска составила 13 лет (дополнительно в раздел "Введение" включены более ранние публикации).

### ШГР АГ

На сегодняшний день разработан ряд шкал риска развития ССЗ, в т.ч. АГ. В исследовании Ehret GB, et al (2011) [14] представлена ШГР на основе 29 ВНП, полученных в результате GWAS. Шанс иметь АГ на одно стандартное отклонение (SD) ШГР был увеличен на 23% (95% доверитель-

<sup>1</sup> World Health Organization. Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. (1 November 2022).

ный интервал (ДИ): 1,86-2,36), а у лиц, принадлежащих к верхнему децилю ШГР, распространенность АГ составила 29 vs 16% из нижнего дециля. Данная шкала также продемонстрировала ассоциацию с толщиной стенки левого желудочка, инсультом и ИБС. Однако, по оценкам авторов, сочетание данных вариантов в совокупности объясняет 0,9% фенотипической дисперсии АД.

Fava C, et al. (2013) [15] в рамках проспективного исследования, в которое было включено >17 тыс. человек среднего возраста из Швеции, оценивали, насколько ШГР из 29 ВНП ассоциирована с АД и развитием АГ. Наблюдение проводилось в течение 23 лет. ШГР оказалась ассоциирована с более высоким уровнем АД как в начале исследования, так и в динамике. Увеличение САД и диастолического АД (ДАД) на 1 SD ШГР составило 1,0-1,3 мм рт.ст. и 0,6-0,7 мм рт.ст., соответственно. Разница в САД между лицами из верхнего и нижнего квартиля составила 2,6-3,5 мм рт.ст., а разница в ДАД составила 1,6-2,0 мм рт.ст. Отношение шансов (ОШ) для наличия АГ, независимо от традиционных ФР, на момент включения и в динамике было выше на 61 и 47% для лиц верхнего квартиля по сравнению с лицами из нижнего квартиля, соответственно. В модели линейной регрессии продемонстрирована ассоциация ШГР с изменением АД. Относительный вклад ШГР в наличие АГ был ниже, чем для ожирения и исходно высокого нормального АД, но при этом сопоставим с семейным анамнезом АГ и наличием сахарного диабета.

В финском проспективном исследовании ШГР АГ, включающей 13 ВНП, также была продемонстрирована связь с АГ, независимая от семейного анамнеза по этому заболеванию [16]. Это исследование интересно тем, что наблюдение начиналось с детства, в него были включены участники в возрасте 3-18 лет, уровень АД оценивали в динамике через 3, 6, 21 и 27 лет. Для участников из верхнего квинтиля ОШ развития АГ во взрослом возрасте составило 1,82, независимо от семейного анамнеза ранней АГ.

В другом исследовании [17] изучалось, как ШГР, включающая 32 ВНП, связанных с развитием АГ, позволяет предсказать развитие ССЗ. В исследование вошло 32669 человек без ИБС на момент включения. Средний период наблюдения составил 9,8 лет. Отдельно для САД и ДАД были разработаны ШГР (ШГР<sub>САД</sub> и ШГР<sub>ДАД</sub>), для которых продемонстрирована взаимосвязь с развитием ИБС, инсульта и ССЗ в целом. Отношение рисков (ОР) для ИБС составило 1,25 (95% ДИ: 1,07-1,46) и 1,23 (95% ДИ: 1,05-1,43); ОР для ишемического инсульта — 1,24 (95% ДИ: 1,01-1,53) и 1,35 (95% ДИ: 1,09-1,66); ОР для ССЗ в целом — 1,23 (95% ДИ: 1,08-1,40) и 1,26 (95% ДИ: 1,11-1,44) для ШГР<sub>САД</sub> и ШГР<sub>ДАД</sub>, соответственно.

В рамках изучения генетических факторов АД, включающего анализ 128272 ВНП у 201529 индивидов европейского происхождения, было идентифицировано 66 локусов, связанных с АД, из которых 17 были выявлены впервые [18]. Разработана ШГР АГ на основе 66 ВНП, которая объясняла 3,46 и 3,36% дисперсии САД и ДАД соответственно. ШГР также показала значимую ассоциацию с повреждением различных органов-мишеней. В расчете на 1 мм рт.ст. увеличения АД (на основе разработанных шкал) возрастал риск наличия ИБС (ОШ 1,042 и 1,069 для ШГР<sub>САД</sub> и ШГР<sub>ДАД</sub>, соответственно) и инсульта (ОШ 1,058 и 1,089 для ШГР<sub>САД</sub> и ШГР<sub>ДАД</sub>, соответственно). В рамках этого исследования была проверена ассоциация с АГ для 66 ВНП, включенных в ШГР, для трех когорт неевропейского происхождения: 20875 человек южноазиатского (из исследований PROMIS (Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study) и RACE (Risk Assessment of Cerebrovascular Events Study), 9637 человек восточноазиатского (из исследований HEXA (Health Examinee), HALST (Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan), CLHNS (Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey), DRAGON (Taiwan Diabetes and Related Genetic COmplication) и TUDR (Taiwan-US Diabetic Retinopathy Study) и 33909 африканского (из исследований COGENT (Continental Origins and Genetic Epidemiology Network), Jupiter, SPT (Sapnish Town Kingston Gene-by-environment), Seychelles, GXE (Jamaican Hypertension gene-environment) и TANDEM (Tandem Study) происхождения.

Было продемонстрировано, что частоты аллелей различались между этническими группами. Кроме того, многие ВНП не имели значимой ассоциации с исследуемым признаком. К возможным причинам таких различий авторы относят: 1) меньший размер неевропейских выборок; 2) различие в неравновесном сцеплении ВНП (linkage disequilibrium) между этническими группами, 3) различие частот аллелей, 4) отсутствие истинной ассоциации между ВНП и признаком в некоторых этнических группах. Размер эффекта ВНП как на САД, так и на ДАД совпал для европейских и южноазиатских выборок по 45 из 66 ВНП, восточноазиатских — по 36 из 66 ВНП и по 42 из 66 для африканских выборок. Ассоциация значения ШГР с уровнем АД сохранялась, но была слабее, чем для европейских выборок.

В работе Warren HR, et al. (2017) [19], на основе 146 ВНП, связанных с показателями АД, для оценки вероятности развития АГ была разработана ШГР. Выборка состояла из лиц >50 лет, при анализе использовалась поправка на пол. У участников, соответствующих верхнему квантилю ШГР, САД оказалось на 9,3 мм рт.ст. выше, чем у участников из нижнего квантиля ШГР (95% ДИ: 6,9-11,7),

а шанс АГ был повышен в  $>2$  раза (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,76-3,06). Такие результаты были получены для двух независимых европейских когорт (Airwave и UK Biobank). При этом было продемонстрировано, что ШГР ассоциирована с повышенным риском развития инсульта, ИБС и всех сердечно-сосудистых исходов ОШ составило 1,34 (95% ДИ: 1,20-1,49), 1,38 (95% ДИ: 1,30-1,47) и 1,35 (95% ДИ: 1,27-1,42), соответственно.

В исследовании, включившем 392 тыс. участников UK Biobank, на основе ВНП, ассоциированных с показателями АД, была разработана ШГР, включающая 901 ВНП. При сравнении верхнего и нижнего децилей распределения ШГР разница САД составила 12,9 мм рт.ст., шанс наличия АГ был повышен в 3,3 раза, а шанс инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе, с поправкой на пол, оказался увеличен в 1,47 (95% ДИ: 1,35-1,59) и 1,5 раза (95% ДИ: 1,28-1,46), соответственно [6].

В исследовании, проведенном в Дании [20], оценивалось, на сколько ШГР, включавшая 301 ВНП, ассоциированных с развитием АГ, может прогнозировать наличие АГ и ИБС. Для лиц из верхнего квартиля ШГР шанс наличия АГ возрастал в 1,44 раза (95% ДИ: 1,20-1,73), а шанс перенесенного инфаркта миокарда — в 2,02 раза (95% ДИ: 1,09-3,75), при этом модель включала поправки на возраст, пол, статус курения, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, гиперлипидемии, инсульта, периферического атеросклероза. При сравнении с первым квартилем ШГР для лиц из третьего и четвертого квартилей ШГР продемонстрировано увеличение шанса развития ИБС (ОШ 1,35, 95% ДИ: 1,14-1,59 и ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,09-1,53, соответственно). Также была выявлена взаимосвязь ШГР АГ с выраженностью поражения коронарных артерий, верифицированного данными коронароангиографии.

В работе Pazoki R, et al. (2018) разработана ШГР, включающая 314 локусов, которые были опубликованы ранее как ассоциированные с АГ [21]. В это проспективное исследование были включены 277005 участников в возрасте 40-69 лет без ССЗ. Во всех группах генетического риска АГ (низкого, среднего и высокого) приверженность к здоровому образу жизни была ассоциирована с уменьшением САД, по сравнению с несоблюдением принципов здорового образа жизни, на 4,9, 4,3 и 4,1 мм рт.ст., соответственно ( $p=0,0006$ ). Результаты исследования указывают на то, что генетически предопределенное повышение АД и его последствия в какой-то степени могут быть компенсированы здоровым образом жизни.

В исследовании Giontella A, et al. (2020) ШГР, разработанная на основе 858 ВНП, продемонстрировала различие в САД между верхним и нижним квартилем (на 9 мм рт.ст.), а также повышение рис-

ка развития АГ в 2,05 раза. ШГР АГ была ассоциирована с ИБС, инсультом, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и общей смертностью [22]. Важно, что эта ассоциация сохранялась после поправки на традиционные ФР.

В проспективном шведском исследовании [23] оценивалась предсказательная способность ШГР АГ в отношении развития АГ в течение десяти лет. Было отобрано 1152 ВНП, которые по результатам GWAS на европейских популяциях продемонстрировали связь со следующими показателями: САД, ДАД, средним АД, пульсовым давлением, АГ. Соответственно было создано пять ШГР, а также объединенная ШГР, в которую вошли все отобранные ВНП. Все ШГР продемонстрировали положительную ассоциацию с соответствующим непрерывным показателем АД, а разница в 1 SD ШГР соответствовала увеличению на 0,5-1,21 мм рт.ст. Объединенная ШГР, с учетом поправки на традиционные ФР, позволяла предсказывать развитие АГ (ОШ 1,22, 95% ДИ: 1,10-1,35). Одной из задач исследования была оценка вклада генетической информации по предсказанию развития АГ при ее добавлении к модели, включавшей только традиционные ФР (среди которых авторы учитывали индекс массы тела, показатели углеводного обмена, статус курения и уровень физической активности). В результате было показано, что площадь под ROC-кривой, построенной на основе оценки риска развития АГ с помощью только традиционных ФР АГ, была 0,764, при использовании только ШГР — 0,653, а в объединенной модели — 0,766. Таким образом, авторы заключают, что генетическая информация несущественно улучшает клиническую оценку риска развития АГ. Однако это исследование имеет ряд ограничений, которые могли привести к подобным результатам. Во-первых, в данном исследовании были разработаны невзвешенные ШГР. Во-вторых, проспективная часть состояла в измерении АД дважды за период наблюдения, что недостаточно для достоверного различия между истинным изменением АД и погрешностью измерений. Кроме того, следует отметить, что из анализа были исключены лица, которые умерли в течение 10-летнего периода наблюдения.

В недавно проведенном исследовании [9] была разработана ШГР на основе  $>1$  млн ВНП. Для лиц со значением ШГР  $>97,5$ -го перцентиля показано увеличение риска развития АГ в 2,3 раза, более раннее развитие АГ на 10,6 лет (95% ДИ: 9,9-11,4) и повышение риска развития ССЗ — в 1,3 раза. Кроме того, при добавлении генетической информации к модели, включавшей только традиционные ФР, было продемонстрировано увеличение С-индекса. В предыдущих работах [15, 23, 24] добавление генетической информации не приводило к значимому улучшению предсказательной способности. Веро-

Таблица 1

Ссылка на источник	Размер выборки, чел.	Число ВНП, включенных в ШГР	Результаты по ШГР
Ehret GB, et al. (2011) [14]	200 тыс.	29	ШГР позволила объяснить 0,9% дисперсии САД и ДАД.
Oikonen M, et al. (2011) [16]	2357	13	ОШ развития АГ во взрослом возрасте составило 1,82 для участников из верхнего квинтиля, по сравнению с участниками из нижнего квинтиля.
Fava C, et al. (2013) [15]	17000	29	Шанс наличия АГ на момент включения или развития в динамике для лиц верхнего квинтиля более чем на 61 и 47% по сравнению с лицами из нижнего квинтиля, соответственно.
Havulinna AS, et al. (2013) [17]	32669	32	ШГР выявляла значимую ассоциацию с САД, ДАД, АГ ( $p < 0,001$ ).
Ehret GB, et al. (2016) [18]	201529	66	ШГР объясняет 3,46 и 3,36% дисперсии САД и ДАД, соответственно.
Warren HR, et al. (2017) [19]	140668	146	Разница САД для верхнего и нижнего квинтилей — 9,3 мм рт.ст., а шанс наличия АГ повышен в >2 раза (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,76-3,06).
Evangelou E, et al. (2018) [6]	757601	901	Разница САД для верхнего и нижнего децилей составила — 12,9 мм рт.ст., шанс наличия АГ повышен в 3,3 раза.
Giontella A, et al. (2020) [22]	39753	858	Разница САД для верхнего и нижнего квинтиля — 9 мм рт.ст., а риск развития АГ повышен в 2,05 раза.
Poveda A, et al. (2020) [23]	3925	1152	ШГР ассоциирована с развитием АГ в течение десяти лет (ОШ 1,22, 95% ДИ: 1,10-1,35).
Vaura F, et al. (2021) [9]	241416	1098015	Для лиц со значением ШГР >97,5-го перцентиля показано увеличение риска развития АГ в 2,3 раза.
Sun X, et al. (2022) [26]	1201	24807, 149559, 234228	Риск АГ на 1 SD одно стандартное отклонение ШГР для САД, ДАД, и АГ увеличивался на 24, 29 и 25%, соответственно.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ШГР — шкала генетического риска.

ятно, это связано с небольшим количеством ВНП, включенных в предыдущие ШГР — 4 и 29 ВНП, соответственно [15, 24].

В России на когорте из 583 мужчин ранее было продемонстрировано, что лица с наличием и отсутствием АГ статистически значимо различались по величине ШГР, включавшей 11 ВНП [25].

О перспективности применения ШГР для оценки риска развития АГ свидетельствуют результаты недавно проведенного исследования [26], в которое вошли данные проспективного наблюдения (в течение 37 лет). Авторы использовали ранее разработанные на многоэтнических когортах ШГР для САД, ДАД, и АГ, которые включали 24807, 149559 и 234228 ВНП, соответственно [27]. Риск АГ при на отклонении ШГР на 1 SD для САД, ДАД и АГ увеличивался на 24, 29 и 25%, соответственно. При этом ассоциация ШГР с развитием АГ сохранялась после поправки на значение АД в детстве. В связи с этим авторы заключают, что ШГР позволяет выявить генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания с детства, когда клиническая оценка риска еще неинформативна.

Обобщенная информация о рассматриваемых ниже ШГР представлена в таблице 1.

#### Особенности разработки и применения ШГР

Результаты исследований относительно улучшения предсказательной способности ШГР АГ по сравнению с моделями, включающими толь-

ко традиционные ФР АГ, различны. В некоторых значимого улучшения не продемонстрировано [15, 23, 24], в других — при добавлении к моделям генетической информации точность предсказания АГ улучшалась [9, 28]. Для объяснения таких различий стоит учитывать, что разработка и применение ШГР имеет ряд сложностей.

Во-первых, их разработка требует генетических данных больших выборок. Иными словами, отрицательные результаты ряда исследований могут быть связаны с недостаточным объемом выборки [29]. Во-вторых, при использовании подходов разработки ШГР, которые применяются в настоящее время, не учитываются те формы наследуемости, которые невозможно оценить с помощью GWAS: доминантность (при использовании аддитивной модели), эпистаз (ген-генные взаимодействия), эффекты редких вариантов и хромосомных перестроек, а также эпигенетические взаимодействия и взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды [30]. В-третьих, в связи с полигенным характером АГ, предсказательная ценность ШГР зависит от количества включенных в нее ВНП. Так, например, на одних и тех же когортах была изучена точность ШГР АГ, состоявшей из 858 [22] и 29 ВНП [15]. Изменение ШГР, включавшей 858 ВНП, на 1 SD соответствовало увеличению САД на 3,3 мм рт.ст., по сравнению с 1 мм рт.ст. для ШГР АГ из 29 ВНП. В-четвертых, применение

ШГР, разработанных для европейских популяций, имеет ограничения при использовании для других этнических групп [31–33]. Показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками [Scutari, Mackay, Balding, 2016]. Экстраполяция результатов GWAS, полученных на одной этнической группе, при разработке ШГР для других этнических групп может приводить к неверным оценкам [31]. Различие результатов применения ШГР АГ для разных этнических групп обсуждалось выше [18]. Распространенность ВНП, ассоциированных с конкретным признаком, может существенно различаться между этническими группами [34] или иметь противоположное направление ассоциации с признаком [35]. В-пятых, стоит отметить, что при разработке ШГР необходимо задавать ряд параметров, оптимальное значение которых не является априорным. Например, увеличение параметра  $r^2$  при алгоритме прунинга для неравновесного сцепления генов (LD pruning) увеличивает предсказательную мощь, но может приводить к переобучению [36]. Математические и технические особенности различных этапов разработки ШГР подробно рассмотрены в обзорах [8, 37]. Более того, развитие новых методов анализа, в т.ч. машинного обучения, может улучшить точность предсказания развития АГ при использовании генетической информации. В проспективном исследовании Niu M, et al. [28] на китайской популяции применили различные методы машинного обучения для предсказания развития АГ с использованием ШГР. В исследование было включено 4593 человека без наличия АГ на момент включения; через 3 года наблюдения у 18,9% участников исследования развилась АГ. В ШГР АГ было включено 13 ВНП, ассоциированных с АГ по данным GWAS, выполненных на азиатских популяциях. Для предсказания развития АГ с применением

различных методов машинного обучения (нейронные сети, алгоритм "случайный лес" (random forest), градиентный бустинг) были разработаны модели с включением генетической информации и без ее использования. Повышение точности модели с добавлением ШГР улучшило оценки ее предсказательной способности, в частности, AUC (area under curve) и NRI (net reclassification improvement index).

Несмотря на то, что семейный анамнез является хорошим индикатором наследственной предрасположенности к развитию АГ, данный параметр нельзя считать достаточным для определения генетического риска этого заболевания, поскольку он ограничен небольшим количеством родственников, не всегда достоверен или вовсе может отсутствовать. Семейный анамнез АГ имеет ассоциацию с риском ее развития, однако его отсутствие, в свою очередь, не означает обратное [38].

## Заключение

Учитывая тот факт, что генетический риск доступен для определения с самого рождения и не изменен во времени, его определение с молодого возраста представляется перспективным, поскольку может быть реализовано до того момента, как проявится эффект факторов внешней среды. Представляется перспективным внедрение в клиническую практику использования ШГР для определения генетической предрасположенности к развитию АГ, т.к. сделает возможным выявление группы риска еще в раннем возрасте, что позволит определить необходимость вмешательства, скорректировать образ жизни, повысить приверженность к приему препаратов, и тем самым ослабить рост АД и его негативных последствий с возрастом.

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

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961.
- Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017;357. doi:10.1136/BMJ.J1949.
- Kupper N, Ge D, Treiber FA, et al. Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: The Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertens*. 2006;47(5):948–54. doi:10.1161/01.HYP.0000217521.79447.9A.
- France CR, Page GD. Assessing parental history of hypertension: father (and mother) knows best! *Psychophysiology*. 1998;35(3):341–3. doi:10.1017/S0048577298000833.
- Lu YT, Fan P, Zhang D, et al. Overview of Monogenic Forms of Hypertension Combined with Hypokalemia. *Front Pediatr*. 2021;8:986. doi:10.3389/FPED.2020.543309/BIBTEX.
- Evangelou E, Warren HR, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet*. 2018;50(10):1412–25. doi:10.1038/s41588-018-0205-x.
- Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. doi:10.1038/s41588-018-0303-9.
- Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
- Vaura F, Kauko A, Suvisa K, et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021;1119–27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.

10. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, et al. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1278. doi:10.1016/J.JACC.2018.07.008.
11. Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, et al. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract.* 2022;16(1):74. doi:10.4162/NRP.2022.16.174.
12. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
13. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288(15):1882-8. doi:10.1001/JAMA.288.15.1882.
14. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103-9. doi:10.1038/nature10405.
15. Fava C, Sjögren M, Montagnana M, et al. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in swedes. *Hypertension.* 2013;61(2):319-26. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202655.
16. Oikonen M, Tikkanen E, Juhola J, et al. Genetic variants and blood pressure in a population-based cohort: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Hypertension.* 2011;58(6):1079-85. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179291.
17. Havulinna AS, Kettunen J, Ukkola O, et al. A blood pressure genetic risk score is a significant predictor of incident cardiovascular events in 32 669 individuals. *Hypertension.* 2013;61(5):987-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00649.
18. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171-84. doi:10.1038/ng.3667.
19. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403-15. doi:10.1038/ng.3768.
20. Krogager ML, Skals RK, Appel EVR, et al. Hypertension genetic risk score is associated with burden of coronary heart disease among patients referred for coronary angiography. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208645. doi:10.1371/journal.pone.0208645.
21. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: Associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation.* 2018;137(7):653-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898.
22. Giontella A, Sjögren M, Lotta LA, et al. Clinical Evaluation of the Polygenetic Background of Blood Pressure in the Population-Based Setting. *Hypertension.* 2020;77:169-77. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15449.
23. Poveda A, Atabaki-Pasdar N, Ahmad S, et al. Association of Established Blood Pressure Loci with 10-Year Change in Blood Pressure and Their Ability to Predict Incident Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e014513. doi:10.1161/JAHA.119.014513.
24. Lim NK, Lee JY, Lee JY, et al. The role of genetic risk score in predicting the risk of hypertension in the Korean population: Korean genome and epidemiology study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131603. doi:10.1371/journal.pone.0131603.
25. Kiseleva AV, Klimushina MV, Tyupaeva SA, et al. Contribution of genetic markers and production factors in the development of arterial hypertension in men in an organized workers cohort of machine-building plant. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):55-60. (In Russ.) Киселева А.В., Климушина М.В., Тюпаева С.А. и др. Вклад генетических маркеров и производственных факторов в развитие артериальной гипертонии у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-55-60.
26. Sun X, Pan Y, Zhang R, et al. Life-Course Associations between Blood Pressure-Related Polygenic Risk Scores and Hypertension in the Bogalusa Heart Study. *Genes (Basel).* 2022;13(8):1473. doi:10.3390/GENES13081473.
27. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN, et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nat Commun.* 2022;13(1):3549. doi:10.1038/S41467-022-31080-2.
28. Niu M, Wang Y, Zhang L, et al. Identifying the predictive effectiveness of a genetic risk score for incident hypertension using machine learning methods among populations in rural China. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1483-91. doi:10.1038/S41440-021-00738-7.
29. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1003348.
30. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747. doi:10.1038/NATURE08494.
31. Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *Am J Hum Genet.* 2017;100(4):635. doi:10.1016/J.AJHG.2017.03.004.
32. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al. Current clinical use of polygenic scores will risk exacerbating health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584. doi:10.1038/S41588-019-0379-X.
33. Bustamante CD, De La Vega FM, et al. Genomics for the world: Medical genomics has focused almost entirely on those of European descent. Other ethnic groups must be studied to ensure that more people benefit, say. *Nature.* 2011;475(7355):163. doi:10.1038/475163A.
34. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2877-85. doi:10.1093/HMG/DDQ173.
35. Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS Genet.* 2010;6(8):e1001078. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1001078.
36. Goldstein BA, Yang L, Salfati E, et al. Contemporary Considerations for Constructing a Genetic Risk Score: An Empirical Approach. *Genet Epidemiol.* 2015;39(6):439-45. doi:10.1002/GEPI.21912.
37. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic Risk Scores. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019;104(1):e95. doi:10.1002/CPHG.95.
38. Wray NR, Yang J, Goddard ME, et al. The Genetic Interpretation of Area under the ROC Curve in Genomic Profiling. *PLoS Genet.* 2010;6(2):e1000864. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1000864.

# Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике

Горбунов В. М.

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

В настоящее время суточное мониторирование (СМАД) артериального давления (АД) является золотым стандартом диагностики артериальной гипертензии (АГ) и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Метод дает информацию о некоторых параметрах АД, которую невозможно получить никаким иным способом. Проведение СМАД целесообразно у любого пациента с зарегистрированным повышением АД, в особенности при подозрении на специфические фенотипы АД: гипертонию белого халата и скрытую АГ. Антигипертензивная терапия, проводимая под контролем СМАД, в среднем, более экономна, не связана с избыточным назначением препаратов и их комбинаций. На основании данных СМАД возможно вычисление целого ряда дополнительных показателей суточного профиля АД, однако область их применения пока ограничена сферой научных исследований. В заключении по результатам СМАД следует указывать результаты офисного измерения АД перед постановкой монитора и наличие антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, гипертензия белого халата, скрытая артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 28/10-2022

**Рецензия получена** 19/11-2022

**Принята к публикации** 24/11-2022



**Для цитирования:** Горбунов В. М. Позиция суточного мониторирования артериального давления в современной практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456. EDN JYREYD

## Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice

Gorbunov V. M.

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

Currently, 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) is the gold standard for diagnosing hypertension (HTN) and evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy. The method provides information about some BP parameters that cannot be obtained in any other way. ABPM is reasonable in any patient with a documented increase in BP, especially if specific BP phenotypes are suspected: white coat HTN and masked HTN. Antihypertensive therapy under the ABPM, on average, is more economical and is not associated with overprescribing of drugs and their combinations. Based on the ABPM data, calculating a number of additional indicators of the 24-hour BP profile is possible, but their scope is still limited to the research field. In the conclusion on ABPM data, the results of office BP measurement and antihypertensive therapy should be indicated.

**Keywords:** hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, white coat hypertension, masked hypertension, antihypertensive therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Gorbunov V. M. ORCID: 0000-0001-5195-8997.

Corresponding author:

Vgorbunov@gnicpm.ru

**Received:** 28/10-2022

**Revision Received:** 19/11-2022

**Accepted:** 24/11-2022

**For citation:** Gorbunov V. M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3456. doi:10.15829/1728-8800-2022-3456. EDN JYREYD

АГТ — антигипертензивная терапия, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ВУП — величина утреннего подъема, ГБХ — гипертензия белого халата (white coat hypertension), ПК — персональный компьютер, САД — самоконтроль АД, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — степень ночного снижения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, АРТ — A trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol, SD — standard deviation (стандартное отклонение).

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Vgorbunov@gnicpm.ru

[Горбунов В. М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997].

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Суточное мониторирование (СМАД) артериального давления (АД) является информативным диагностическим методом, дающим наиболее полную и объективную информацию об уровне АД у пациента.

#### Что добавляют результаты исследования?

- В обзоре, на основе современных представлений, отражены преимущества СМАД перед другими методами измерения АД; систематизированы показания к СМАД.
- Показана основная роль СМАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии — более экономное использование антигипертензивных препаратов.
- Отражены некоторые слабо освещенные в отечественной литературе вопросы — о целесообразности подробного анализа результатов СМАД, об этнических различиях некоторых характеристик суточного профиля АД, об основных принципах формирования заключения по результатам СМАД.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Twenty-four hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) is an informative diagnostic method that provides the most complete and objective information about the BP level in a patient.

#### What might this study add?

- The review, based on modern concepts, reflects the ABPM advantages over other methods of measuring BP; indications for ABPM were systematized.
- We showed the main role of ABPM in evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy — a more economical antihypertensives' use.
- Some issues poorly covered in the domestic literature was reflected, such as the feasibility of a detailed ABPM analysis, ethnic differences in some characteristics of the 24-hour BP profile, as well as the basic principles of creating a conclusion on ABPM results.

## Введение

Уже >40 лет суточное мониторирование (СМАД) артериального давления (АД) успешно используется в научной и клинической практике. Метод позволяет получить весьма ценную объективную информацию об уровне АД в условиях повседневной активности пациента. Результаты СМАД воспроизводимы, на них практически не влияет тревожная реакция на измерение. В многочисленных исследованиях была подтверждена прогностическая значимость данных СМАД. Это относится не только к усредненным характеристикам суточного профиля АД, но и к некоторым расчетным показателям.

Приоритеты в изучении метода неоднократно менялись. В течение 1980-х гг были выполнены основополагающие работы, подтвердившие преимущества СМАД перед традиционными клиническими измерениями. В 90-е гг прошлого века это направление интенсивно развивалось, большое внимание также уделялось разработке нормативов СМАД и изучению феномена гипертонии белого халата (ГБХ). Очень важной, на наш взгляд, вехой стало привлечение внимания к скрытой (маскированной) артериальной гипертонии (АГ), как "зеркальному отражению" ГБХ [1]. Таким образом были заложены основы теории фенотипов АД. В эти же годы начали формироваться первые крупные базы данных СМАД. Несмотря на, казалось бы, очевидные и многочисленные достоинства, СМАД

лишь сравнительно недавно было признано наиболее информативным методом измерения АД [2]. Важной вехой стало повышение роли СМАД в наиболее авторитетных международных Рекомендациях по АГ [3, 4]. Принципы использования СМАД в этих документах различаются, однако общим положением является желательность подтверждения диагноза, основанного на офисном измерении, с помощью СМАД (out-of-office measurement). В этом состоит существенное отличие последних рекомендаций от более ранних, в которых диагностика и скрининг АГ были прерогативой исключительно офисных измерений АД [5].

Цель настоящего обзора — анализ наиболее важных аспектов применения СМАД в современных условиях.

## Методологический подход

В статье представлена литература, имеющая отношение к проблемам практического применения СМАД, в т.ч. совместно с другими методами измерения АД. Источники были идентифицированы путем поиска в базах данных PubMed и eLibrary с использованием следующих терминов: СМАД, ГБХ, маскированная АГ, эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) на английском и русском языках. Допускалось использование синонимов и изменение основы слова. Отбирались статьи, доступные в полнотекстовом формате. По-

иск источников был выполнен за период 01.01.2000–30.06.2022гг. Списки литературы из определенных статей были также просмотрены для выявления дополнительных релевантных ссылок.

### Почему важно проводить СМАД?

В настоящее время СМАД считается "золотым стандартом" в диагностике АГ, поскольку превосходит другие методы в чувствительности и специфичности [6]. Только на основании результатов СМАД могут быть получены некоторые важные с практической точки зрения показатели АД. Говоря об этом, обычно подразумевают "дополнительные", расчетные показатели. Однако начать следует с усредненного значения АД за 24 ч — важнейшего "интегрального" показателя, отражающего воздействие психосоциальных факторов и окружающей среды в течение суток. Главными собственно расчетными индексами являются вариабельность (краткосрочная) АД (ВАД), величина утреннего подъема (ВУП) АД и степень его ночного снижения (СНС). Последний показатель определяет суточный ритм АД ("dipping status"). Результаты СМАД отличает наилучшая по сравнению с другими методами измерения АД корреляция с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6, 7]; это весьма важно для своевременного проведения профилактических мероприятий у пациентов с АГ. Показаны многочисленные взаимосвязи данных СМАД и признаков поражения органов мишеней АГ. К последним можно отнести не только гипертрофию миокарда левого желудочка, его диастолическую дисфункцию, атеросклероз, но и когнитивные нарушения [8, 9].

### Показания к СМАД

В течение последних приблизительно десяти лет, с момента выхода в свет первых международных Рекомендаций [2], основным показанием к СМАД считается выявление двух основных фенотипов АД: ГБХ (white coat hypertension) и скрытой (маскированной — masked hypertension) АГ (рисунок 1). При ГБХ уровень АД в течение суток нормален и повышается лишь на врачебном приеме [10]. На практике ГБХ диагностируют при сочетании повышенных цифр офисного АД и нормальных результатов СМАД. При скрытой АГ ситуация обратная: на визите к врачу давление нормальное, однако данные СМАД свидетельствуют об АГ. Как легко видеть в обоих случаях, офисное измерение АД не дает представление о его истинном уровне. Эту же логику можно распространить и на ситуации, когда пациенту уже назначена АГТ. В этом случае можно говорить о ГБХ на лечении (white coat hypertension in treated patients); "предельным" проявлением этого фенотипа является псевдорезистентность к АГТ (false-resistant hypertension in treated patients): имеются признаки

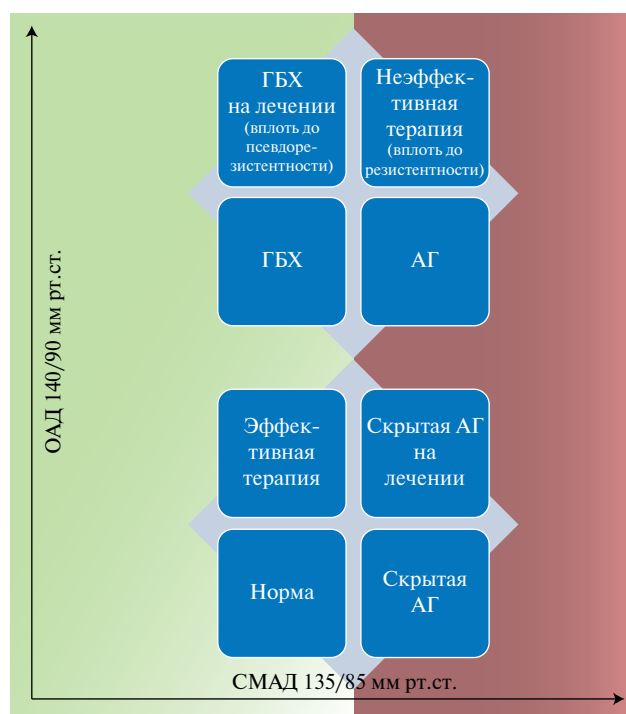


Рис. 1 Фенотипы АД.

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ГБХ — гипертония белого халата (white coat hypertension), ОАД — офисное артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

резистентной АГ, однако результаты СМАД свидетельствуют о достижении нормального уровня АД. Другими основными причинами псевдорезистентности являются неправильный выбор манжеты для измерения АД и "псевдогипертония" у пожилых [5]. Диаметрально противоположной ситуацией является маскированная АГ на лечении (скрытая неэффективность лечения, masked uncontrolled hypertension in treated patients). В этом случае достижение целевых уровней офисного АД не подтверждается результатами его амбулаторного измерения.

Эти соображения в обобщенном виде и отражены в рекомендациях [2] ("Identifying white-coat hypertension phenomena", "Identifying masked hypertension phenomena").

Различные источники называют и другие показания к СМАД. Однако при ближайшем рассмотрении многие из них сводятся к двум названным. Например, проведение СМАД, безусловно, целесообразно у пациентов со значительными колебаниями результатов офисных и/или домашних измерений. Однако у таких пациентов, скорее всего, имеется ГБХ или скрытая АГ [2]. То же можно сказать и о некоторых других ситуациях, рассматриваемых как показания к СМАД. Например, обследование пациентов с выраженными признаками поражением органов-мишеней АГ, "не соответствующим" результатам офисных измерений АД, а также лиц,

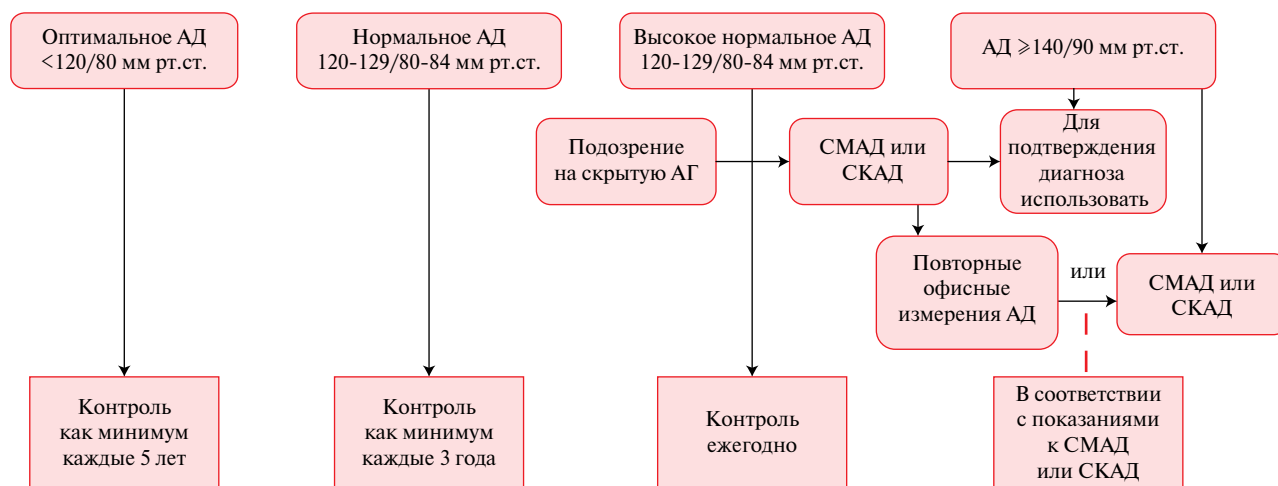


Рис. 2 Скрининг и диагностика АГ. Адаптировано из [3].

Примечание: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СКАД — самоконтроль АД, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

работающих в условиях стресса, имеет целью выявление маскированной АГ. Контроль результатов АГТ с помощью СМАД прежде всего позволяет избежать недооценки эффективности проводимого лечения вследствие феномена "белого халата". Реже встречается обратная ситуация (скрытая неэффективность лечения АГ). Разумеется, существуют и иные причины для проведения СМАД (обследование больных с вторичной АГ, синдромом обструктивных сонных апноэ, оценка суточного ритма АД и т.д.).

### Использование СМАД для диагностики АГ

В последние годы наметилась отчетливая тенденция к снижению целевых значений АД при назначении АГТ, более того, эта тенденция затрагивает и пороговые диагностические критерии [4]. Соответствующие исследования, однако, не только показали потенциальные выгоды более интенсивного снижения уровня АД при лечении, но и неожиданно высветили некоторые новые методические проблемы самого офисного измерения АД. Оказалось, что под этим термином ныне объединяются как минимум 3 разных способа [11]: измерения в клинической практике ("казуальные" — без четкого соблюдения всех правил измерения); измерения в клинических исследованиях (тщательно стандартизованные); автоматические офисные измерения (выполняются специальным прибором в отсутствие медицинского персонала). При этом разница в результатах между этими методами может достигать 20 (!) мм рт.ст. Более того, в известном исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) для оценки офисного АД фактически применялось 5 отличающихся друг от друга способов измерения офисного АД [12]. Налицо некоторое размывание понятия "традиционное офис-

ное измерение": от подверженных тревожной реакции и ошибкам "казуальных" измерений до близких к амбулаторным методам автоматических. В этих условиях достоинства СМАД, как объективного и однозначного в толковании результатов метода, несомненны.

Современные Рекомендации [3, 4] настойчиво советуют подтверждать диагноз АГ с помощью СМАД при регистрации повышенного уровня АД с помощью любого другого способа измерения (офисное, "казуальное", домашнее, выполненное в аптеке или общественных местах). Целью является диагностика ГБХ, которая вероятна в ~25% таких случаев. Исключение составляют, по-видимому, ситуации значительного повышения уровня АД (>180/110 (160/100) мм рт.ст.) [4], а также сочетания повышения офисного АД и признаков поражения органов-мишеней АГ [13].

И, "обратно" — при высоком нормальном АД СМАД позволяет выявить случаи маскированной АГ. Рекомендации АНА/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) [4] советуют начинать поиск скрытой АГ уже при уровне офисного АД 120-129/75-79 мм рт.ст. (что соответствует категории повышенного АД по принятой в этом документе новой классификации). Европейские Рекомендации и близкие к ним отечественные [14] придерживаются менее "радикальной" позиции. Исходный уровень офисного АД составляет (130-139/85-89) мм рт.ст. (высокое нормальное АД). В случае, если офисное АД ≥140/90 мм рт.ст. для подтверждения диагноза АГ в равной степени возможно использование повторных традиционных измерений АД, либо СМАД (СКАД — самоконтроль АД). Однако использование амбулаторных методов измерения позволяет диагностировать возможную ГБХ (рисунок 2).

Необходимо указать, что в последнее время, в связи с усовершенствованием методики (функции памяти и оперативного анализа данных, связь с персональным компьютером (ПК), возможности телемониторинга) достойную конкуренцию СМАД составляет СКАД. Последний также доказал свое преимущество в отношении прогнозирования риска ССЗ в сравнении с офисным АД [15]. Оба метода представляют собой амбулаторное измерение АД, однако сами измерения проводятся в существенно различных условиях. Методически правильный СКАД всегда проводится дома в положении сидя, после нескольких минут отдыха. Измерения при СМАД выполняются в самых разных условиях (дома, на работе, во время сна; во время ходьбы, стоя, сидя, лежа) без обязательного предшествующего периода отдыха. Несмотря на это, между результатами измерения АД, выполненного двумя методами, существует "параллелизм". Как правило, усредненные показатели СКАД существенно не отличаются от усредненных же показателей мониторингирования АД в дневной период [15, 16].

Основным показанием к проведению амбулаторного измерения АД является диагностика специфических фенотипов (ГБХ и скрытой АГ), поэтому заслуживает внимания сравнение возможностей СМАД и СКАД в этом отношении. Поскольку измерения проходят в комфортных для пациента условиях, СКАД, в сравнении со СМАД, характеризуется более низкой чувствительностью, но более высокой специфичностью в диагностике АГ. Это относится как к двум вышеупомянутым фенотипам, так и к случаям, когда у больного имеется стабильная АГ. По мнению Stergiou G, et al. [17], приблизительно у половины пациентов с ГБХ заключение, сделанное с помощью СКАД, будет неточным, однако следует иметь в виду, что использование СМАД в качестве референсного метода не учитывает ограниченную воспроизводимость 24-часового АД. Типичные проблемы проведения СКАД (неправильный размер манжеты, тревожная реакция пациента) могут привести к противоположному эффекту — гипердиагностике АГ [18]. В этом случае распространенность ГБХ будет переоценена, а скрытой АГ — недооценена. Эти соображения заставляют отдать в диагностике АГ некоторое предпочтение СМАД.

### Оценка эффективности АГТ

Невозможно переоценить значение адекватного, равномерного снижения АД при лечении АГ. Наиболее полное представление об этом эффекте, несомненно, дает СМАД. Прежде всего хотелось бы обратить внимание на менее очевидное, но весьма важное преимущество метода: лечение под контролем СМАД значительно более "экономно", не связано с избыточным назначением антигипертензивных препаратов и их комбинаций. В до-

вольно давно проведенном исследовании АРТН (A trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol) [19, 20] больные получали длительную АГТ под контролем СМАД (использовались средние величины за период 10-20 ч) либо традиционных измерений АД. В целом, в группе, находившейся под контролем СМАД, лечение было значительно менее "агрессивным". АГТ в процессе наблюдения была полностью отменена у 26,3% больных в группе СМАД и лишь у 7,3% больных в группе традиционных измерений АД. Наоборот, доля пациентов, нуждавшихся в комбинированной терапии, составила, соответственно, 27,2 и 42,7%. При этом достигнутые клинические результаты лечения в двух группах в среднем не различались: в частности, не было достоверных различий в итоговом уровне амбулаторного АД, величине массы миокарда левого желудочка.

В значительно более современном исследовании [21] только 12% пациентов достигли целевых значений офисного АД, однако, согласно данным СМАД, эффективно лечились около трети участников. Более того, на основании результатов СМАД у 38% пациентов была изменена терапия, 32% пациентов назначен новый антигипертензивный препарат. Важно отметить, что у 14% пациентов с повышенным офисным АД первоначально предполагавшаяся медикаментозная терапия была отменена ввиду нормальных результатов СМАД. Такие результаты, несомненно, объясняются нивелированием эффекта белого халата при использовании СМАД.

В одном из испанских регистров [22] также отметили большую "экономичность" и успешность лечения при использовании СМАД. В то же время у 6% пациентов лечение было инициировано на основании именно данных СМАД (случаи скрытой АГ). Таким образом, использование СМАД позволяет отобрать для проведения АГТ "правильных" больных, избежать неоправданного назначения препаратов либо их избыточных доз.

В случае положительного решения вопроса о назначении медикаментозной терапии встает проблема о частоте, с которой необходимо контролировать достигнутый эффект и уровень амбулаторного АД. Представляется, что это зависит от общего сердечно-сосудистого риска у пациента. Если этот риск низок, то СМАД целесообразно проводить с интервалами в несколько месяцев, при этом хорошей альтернативой может быть СКАД. Если же риск высок (перенесенное сердечно-сосудистое осложнение (ССО), сахарный диабет, наследственность, признаки поражения органов-мишеней АГ), требуется быстрое достижение целевых уровней АД. В этом случае представляется обоснованным повторение СМАД в течение ближайших нескольких недель [13].

Таблица 1

Соответствие результатов СМАД и офисных измерений АД (адаптировано из [25])

Офисное АД (мм рт.ст.)	Амбулаторное АД (мм рт.ст.)			
	День	Ночь	24 ч	Утро
120/80	120/80	100/65	115/75	120/80
130/80	130/80	110/65	125/75	130/80
140/90*	135/85*	120/70*	130/80*	135/85*
160/100	145/90	140/85	145/90	145/90

Примечание: \* — пороговые значения.

Развитие новых технологий лечения открывает новые возможности практического использования СМАД. В частности, в случае применения почечной денервации у больных с резистентной АГ, СМАД необходимо как для подтверждения диагноза, так и для контроля достигнутого эффекта [23, 24].

Ограничением СМАД, как метода оценки эффективности АГТ, является отсутствие общепринятых "безусловных" целевых значений, основанных на результатах проспективных исследований. По-видимому, следует прежде всего стремиться к достижению традиционных пороговых значений амбулаторного АД, соответствующих уровню офисного АД 140/90 мм рт.ст. (таблица 1) [25]. Дальнейшей целью лечения могут быть показатели СМАД, соответствующие уровню офисного АД 130/80 мм рт.ст. Существенным фактором может оказаться влияние на результаты регрессии к среднему. Необходимо отметить, что это в большей степени относится к анализу дополнительных расчетных показателей СМАД (подробнее см. ниже), и в меньшей — к усредненным уровням АД. Несмотря на указанные ограничения, значение СМАД как наиболее объективного метода эффективности уровня лечения не подлежит сомнению.

### Дополнительные показатели СМАД

При анализе результатов СМАД учитываются не только средние величины АД, но и большое число дополнительных показателей. Программное обеспечение каждой системы для СМАД дает свой набор признаков; общее их число весьма велико. Давно отмечено, что воспроизводимость расчетных показателей СМАД существенно уступает воспроизводимости усредненных значений [26]. Однако подробный анализ СМАД имеет и другие, менее очевидные ограничения.

#### А) Регрессия к среднему

При повторных измерениях любых медико-биологических признаков получаются результаты, более близкие к нормальным значениям, чем исходные. Результаты СМАД не составляют в данном плане исключения. Даже такие стабильные показатели как усредненные 24-часовые значения АД при повторных СМАД демонстрируют тенденцию к снижению.

Специальные показатели СМАД (яркий пример — СНС АД) подвержены регрессии к среднему в еще большей степени. По мнению авторов первых Международных Рекомендаций по СКАД [27] регрессия к среднему является фактором, затрудняющим использование СМАД в области клинической фармакологии. Впрочем, такая точка зрения несколько тенденциозна и в 2000г имела целью привлечение внимания специалистов к относительно малоизученному в то время методу СКАД.

#### Б) Взаимозависимость показателей

Казалось бы, подробный анализ СМАД должен резко повысить информативность метода. В действительности, ввиду взаимозависимости признаков (описывается ведь один и тот же суточный профиль АД), увеличение информативности не столь велико. Различные характеристики суточного профиля АД "говорят" разными словами об одном и том же. Как правило, у больных с высоким уровнем амбулаторного АД отклоняются от нормы и специальные расчетные показатели. Примером взаимозависимости является соотношение средних величин АД и так называемых показателей "нагрузки давлением", разработанных для оценки времени воздействия на организм повышенного АД. У больных с АГ I ст. зависимость между этими признаками почти линейная [26]. Следовательно, учет слишком большого числа признаков превосходит объективные возможности метода. Следует еще отметить, что некоторые новые показатели СМАД иногда предлагаются клиницистами, не учитывающими чисто математические, формально-логические аспекты проблемы. А ведь при таком "формальном" рассмотрении можно отвергнуть явно неудачные методы анализа, даже не прибегая специальным клиническим исследованиям [28].

Тем не менее, несмотря на указанные ограничения, подробный анализ результатов СМАД дает статистически достоверную дополнительную информацию для стратификации риска больных АГ и оценки эффективности АГТ. Рассмотрим некоторые важнейшие показатели СМАД.

#### СНС АД

СНС АД — отношение величины ночного снижения к уровню дневного АД, выраженное в про-

центах, имеет нормальное распределение. Традиционным нормативом является СНС АД  $>10\%$ . Таких пациентов именуют "дипперами". Причины недостаточного ночного снижения АД (помимо нарушений сна) многообразны [29]: синдром обструктивных апноэ сна, ожирение, избыточное потребление соли, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция, диабетическая нефропатия и пожилой возраст. Пониженные значения СНС АД характерны для вторичных АГ. Несмотря на ограниченную воспроизводимость и взаимосвязь с абсолютной величиной ночного АД, СНС АД является независимым предиктором ССО. Риск ССО возрастает при значениях СНС АД  $<10\%$  и, в особенности, СНС АД  $<0$ , т.е. когда величина ночного АД больше дневного [2]. Парадоксальным образом, слишком большие значения СНС АД также могут свидетельствовать о повышенном риске ССО [29].

Обратим также внимание на классификацию пациентов АГ в зависимости от СНС АД, представленную в работе [2]. Пациентов с СНС АД в пределах 0–10% в отечественной литературе традиционно именуют "нон-дипперами", что не вполне точно, т.к. ночное снижение АД в данном случае имеет место. Точнее говорить о "недостаточном ночном снижении АД" (reduced dipping). Соответственно, "нон-дипперами" следует считать пациентов со СНС АД  $<0$  (nondipping and rising, по-видимому, не стоит употреблять термин "night-peaker"). О ночной АГ говорят в любом случае, когда ночной уровень АД превышает пороговые значения.

#### ВУП АД

Сам по себе утренний подъем АД при пробуждении является физиологическим феноменом. Однако давно существует точка зрения, что слишком значительная величина этого подъема может негативно влиять на прогноз пациентов с АГ. Вопрос в том, как количественно измерить этот показатель.

Ранее различными авторами были предложены весьма интересные и остроумные методы оценки динамики ВУП АД. Однако вычисление большого числа показателей на основании сравнительно малого числа измерений, полученных в небольшом временном "окне" (примерно 4:00–10:00 ч), по-видимому, превышает возможности метода СМАД. Различные характеристики взаимосвязи и, кроме того, сильно коррелируют со СНС АД. После публикации работы Kario K, et al, 2003 (исследование JMS-ABPM (Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring), посвященной взаимосвязи утренней динамики АД и признаков бессимптомных мозговых инфарктов (диагностированных с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга), а также риска инсульта у пожилых пациентов с АГ [30], внимание исследователей сосредоточилось на единственном показателе утреннего АД — ВУП АД.

Наиболее надежным методом расчета ВУП является определение утренних максимумов и ночных минимумов АД на основании не единичных измерений, а усредненных значений. Так, фактический ночной минимум усредняется с двумя "соседними" измерениями. Однако, даже при таком методически строгом подходе, воспроизводимость показателя остается ограниченной. Другими важными проблемами практического использования ВУП [2, 31] являются: вышеуказанная взаимозависимость со СНС АД, существование нескольких возможных методов расчета [30], отсутствие общепринятых нормативов (недостаточно обоснованным представляется упоминание в выступлениях экспертов по АГ неких "общепринятых" пороговых значений). Неудивительно поэтому противоречивые результаты исследований, посвященных изучению прогностического значения ВУП: выявленная в некоторых исследованиях взаимосвязь ВУП и ССЗ [30–32] не нашла подтверждения в других [33]; согласно данным Israel S, et al [34], ВУП оказалась даже фактором антириска.

ВУП является потенциально важным показателем СМАД, в т.ч. как потенциальная мишень АГТ. Однако для объективного суждения о его значимости необходимы новые исследования и стандартизация показателя.

#### ВАД

В свое время мы определили ВАД как "множественные отклонения от систематического тренда АД, описываемые, как правило, на основании стандартного отклонения (SD)" [35]. СМАД является одним из возможных методов оценки ВАД (превосходное определение этой разновидности ВАД дано профессором Рогозой А. Н. — "отклонения от кривой суточного ритма АД" [26, 36]. При помощи СМАД оценивают так называемую краткосрочную ВАД, при помощи СКАД — "среднесрочную" (в течение нескольких дней). В последнее десятилетие наибольшее внимание ученых привлекала долгосрочная ВАД "от визита к визиту", которую определяют на основании офисных измерений, хотя теоретически возможно использование повторных СМАД.

Простейшим показателем кратковременной вариабельности ВАД является величина SD в дневной или ночной период (важно понимать, что величина SD за 24 ч в значительной степени зависит от суточного ритма АД). Предпринимались многочисленные попытки разработки уточненных индексов именно 24-часовой ВАД, в частности, "очищенных" от влияния суточного ритма [37, 38].

Оценка прогностического значения ВАД не проста с методологической точки зрения. По-видимому, кратковременная ВАД (особенно ее уточненные показатели) формально является независимым фактором риска ССО. Однако при учете

усредненных уровней АД информативность этих показателей ограничена [39].

Подробный анализ результатов СМАД является весьма интересной и актуальной темой научных исследований. Объективная ценность отдельных специальных показателей при этом существенно меняется в зависимости от области их использования (одномоментные либо проспективные исследования, оценка эффективности АГТ и т.п.).

### Особенности течения АГ в странах Азии и их возможное влияние на интерпретацию результатов СМАД

Исследования, выполненные ранее и проводящиеся в настоящее время в странах Азии, играют значительную роль в изучении теоретических аспектов АГ и СМАД, в частности. Вместе с тем, суточный профиль АД у пациентов из этих стран имеет специфические черты [40]. В азиатских странах выше распространенность скрытой, утренней и ночной АГ. Необходимо также учитывать этнические различия в частоте осложнений АГ. В Западных странах основным осложнением АГ является ишемическая болезнь сердца, в то время как во многих азиатских странах мозговой инсульт. Риск осложнений с увеличением уровня АД в азиатских странах увеличивается более значительно. Наконец, в многоцентровом исследовании [41] были показаны этнические различия в значениях ВУП в японской и европейской популяциях (анализ проводился с поправками на возраст, средний уровень 24-часового АД, а также величину СНС АД). Кроме того, в японской популяции ВУП возрастала с возрастом, чего не наблюдалось у европейских пациентов. Возможно, именно этническими различиями в значительной степени объясняются противоречивые данные о прогностическом значении ВУП [30-34].

Таким образом, по нашему мнению, методические положения исследований, проведенных в азиатских странах, следует с осторожностью "экстраполировать" на российскую популяцию, в особенности если речь идет о дополнительных показателях СМАД.

### О заключении по СМАД

Этот вопрос является актуальным для отечественных специалистов функциональной диагностики. Используемые сейчас системы для СМАД

выдают различные и, кроме того, зачастую весьма громоздкие распечатки результатов. Представляется, что основная часть "заключения" должна быть весьма простой и исходить из современных показаний к СМАД. В этом отношении наши предложения в значительной степени совпадают со структурой "заключения", предложенной в работе [42]:

1. Прежде всего, следует указать, с какой целью проводится СМАД — диагностика АГ или контроль эффективности АГТ? Из вышеизложенного ясно, что даже прогностическое значение результатов в этих двух случаях различно.

2. Необходимо отразить результаты офисного измерения АД, выполненного перед началом СМАД. (Несмотря на простоту пунктов 1 и 2, по нашим наблюдениям, в рутинной практике они часто игнорируются).

3. Наконец, важнейшей частью заключения являются усредненные значения систолического и диастолического АД за 24 ч и отдельно за дневной и ночной периоды. Таким образом, становится ясной принадлежность пациента к тому или иному фенотипу АД (рисунок 1). В "свободной" же части заключения исследователь может указать сведения о различных дополнительных показателях СМАД (в особенности относящихся к его суточному ритму) и их отклонениях от принятых нормативов.

Такая структура заключения в наилучшей степени отражает современную позицию СМАД как золотого стандарта определения истинного уровня АД у пациентов с различными его фенотипами.

### Заключение

На сегодняшний день СМАД является наиболее информативным методом измерения АД. На наш взгляд, перспективным подходом к основным аспектам использования СМАД (диагностика АГ, оценка эффективности АГТ, формирование заключения по результатам) является более широкое использование теории фенотипов АД. Некоторые важные практические вопросы (целевые значения СМАД, объективная ценность некоторых дополнительных характеристик суточного профиля АД) еще ждут своего разрешения.

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

### Литература/References

- Pickering TG, Coats A, Mallion JM, et al. Task Force V: White coat hypertension. *Blood Press Monit.* 1999;4:333-41. doi:10.1097/00126097-199912000-00006.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. ESH position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;00:1-98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood

- pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
6. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA*. 1999;282:539-46. doi:10.1001/jama.282.6.539.
7. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499-504. doi:10.1161/01.HYP.0000160402.39597.3b.
8. Chazi L, Yaffe K, Tamura K, et al. Association of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Patterns with Cognitive Function and Physical Functioning in CKD. *Clin Am J Soc Nephrol*. 2020;15(4):455-64. doi:10.2215/CJN.10570919.
9. Cho N, Hoshida S, Nishizawa M, et al. Relationship between blood pressure variability and cognitive function in elderly patients with good blood pressure control. *Am J Hypertens*. 2018;31:293-8. doi:10.1093/ajh/hpx155.
10. Pickering TG. Blood pressure variability and ambulatory monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1993;2(3):380-5. doi:10.1097/00041552-199305000-00006.
11. Stergiou G, Kollias A, Parati G, O'Brien E. Office Blood Pressure Measurement: The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension*. 2018;71:813-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10850.
12. Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood Pressure Measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018;71:848-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
13. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21-th century. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1108-11. doi:10.1111/jch.13275.
14. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505-26. doi:10.1097/HJH.0b013e328308da66.
16. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008;52:10-29. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.189010.
17. Stergiou G, Palatini P, Asmar R, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability teaching course proceedings. *Blood Press Monit*. 2017. doi:10.1097/MBP.0000000000000301.
18. Mourad JJ, Lopetz-Sublet M, Aoun-Bahous S, et al. Impact of mis cuffing during home blood pressure measurement on the prevalence of masked hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26:1205-9. doi:10.1093/ajh/hpt084.
19. Staessen J, Amery A. APTh — A trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol. *Acta Cardiol*. 1993;158:25-42.
20. Staessen J, Buttebier G, Buntinx F, et al. for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278:1065-72.
21. O'Brien E, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring for the effective management of antihypertensive drug treatment. *Clin Therapeutics*. 2016;38:2142-51. doi:10.1016/j.clinthera.2016.08.006.
22. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. *J Clin Hypertens*. 2015;17:453-61. doi:10.1111/jch.12525.
23. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
24. Kario K, Böhm M, Mahfoud F, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction patterns after renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED Trial. *Circulation*. 2018;138:1602-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035588.
25. Kario K, Shin J, Chen CH, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens*. 2019;21:324-34. doi:10.1111/jch.13652.
26. Rogoza AN, Nikol'skij VP, Oshchepkova EV, et al. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya pri gipertonii (metodicheskie voprosy). M., 1996. 36 p. (In Russ.) Пороза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). М., 1996 г., 36 с.
27. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens*. 2000;18:493-508. doi:10.1097/00004872-200018050-00001.
28. Parati G, Mancia G. Assessing effective and balanced twenty-four-hour blood pressure reduction by treatment: methodological aspects. *J Hypertens*. 1999;17:455-6. doi:10.1097/00004872-199917040-00001.
29. Salles GF, Reboli G, Fagard RH, et al., ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67:693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
30. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-6. doi:10.1161/01.cir.0000056521.67546.aa.
31. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. Evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56:765-73. doi:10.1038/jhh.2016.65.
32. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal

- blood pressure decline: The Ohasama study. Hypertension. 2006;47:149-54. doi:10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f.
33. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension. 2012;60:34-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858.
34. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Burtsyn M. The Morning Blood Pressure Surge and All-Cause Mortality in Patients Referred for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Am J Hypertens. 2011;24:796-801. doi:10.1038/ajh.2011.58.
35. Gorbunov VM. Sutochnoe monitorirovanie AD: Sovremennye aspekty. M., 2015. 240 p. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование АД: Современные аспекты. М., 2015. 240 с. ISBN 978-5-98567-051-8.
36. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Cagareishvili EV, Gorieva ShB. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noj gipertonii i ocenki effektivnosti antigipertenzivnoj terapii. M., 2007. 72 p. (In Russ.) Пороза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М., 2007. 72 с. ISBN: 978-5-98495-010-7.
37. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. J Hypertens. 2007;25:2058-66. doi:10.1097/HJH.0b013e32829c6a60.
38. Mena L, Pintos S, Queipo NV. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens. 2003;23:505-11. doi:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.
39. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertens Res. 2010;33:757-66. doi:10.1038/hr.2010.110.
40. Kario K, Hoshida S, Yook-Chin C, et al. Guidance on ambulatory blood pressure monitoring: a statement from the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens. 2021;23:411-21. doi:10.1111/jch.14128.
41. Hoshida S, Kario K, de la Sierra A, et al. Ethnic difference in the degree of morning blood pressure surge and its determinants between Japanese and European hypertensive subjects: data from the ARTEMIS study. Hypertension. 2015;66:750-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958.
42. Posohov IN, Sharykin AS, Trunina II. Izolirovannaya sistolicheskaya arterial'naya gipertoniya i ambulatornoe monitorirovanie central'nogo arterial'nogo davleniya u detej. Nizhnij Novgorod, DEKOM, 2019. 96 p. (In Russ.) Посохов И.Н., Шарыкин А.С., Трунина И.И. Изолированная систолическая артериальная гипертензия и амбулаторное мониторирование центрального артериального давления у детей. Нижний Новгород, ДЕКОМ, 2019 г., 96 с. ISBN: 978-5-89553-436-2.

# **ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА В 2022 ГОДУ**



## **Journal Club: новости доказательной медицины**

Явелов И. С.

Еще одно свидетельство против широкого применения антиагрегантов при лечении новой коронавирусной инфекции в стационаре, полученное в рандомизированном контролируемом исследовании ..... 2022;21(2):56-59

## **Биобанкирование**

Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н., Концевая А. В., Драпкина О. М.

Управление рисками в биобанкировании ..... 2022;21(11):33-43

Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А., Цай В. В., Мукомолова А. Л., Константинова Ю. Е., Маркин И. В., Крылов А. В., Розолина Н. В., Бехтерева М. К., Тян Н. С., Орлова Е. Д., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Колбасин Л. Н., Готов А. С., Готов О. С.

Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции ..... 2022;21(11):13-24

Копылова О. В., Ершова А. И., Ефимова И. А., Блохина А. В., Лимонова А. С., Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М.

Электронные истории болезни и биобанкирование ..... 2022;21(11):105-113

Кособокова Е. Н., Мальченкова А. А., Калинина Н. А., Косоруков В. С.

Использование метода профилирования на основе коротких tandemных повторов для подтверждения подлинности клеточных линий в биобанках ..... 2022;21(11):60-70

Мешков А. Н., Ярцева О. Ю., Борисова А. Л., Покровская М. С., Драпкина О. М. от имени экспертной группы НАСБИО

Концепция национальной информационной платформы биобанков Российской Федерации ..... 2022;21(11):6-12

Ноздрачева А. В., Семененко Т. А.

Влияние длительного хранения образцов сывороток крови в условиях биобанка для проведения популяционных сероэпидемиологических исследований ..... 2022;21(11):79-87

Пачулия О. В., Илларионов Р. А., Вашукова Е. С., Мальцева А. Р., Постникова Т. Б., Насыхова Ю. А., Беспалова О. Н., Готов А. С.

Характеристика биоресурсной коллекции биообразцов от беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров осложнений беременности и перспективы ее научного использования ..... 2022;21(11):51-59

Покровская М. С., Борисова А. Л., Кондрацкая В. А., Ефимова И. А., Ершова А. И., Драпкина О. М.

Подходы к автоматизации преаналитического этапа крупномасштабных научных исследований в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России ..... 2022;21(11):71-78

Пылёв В. Ю., Агджоян А. Т., Горин И. О., Петрушенко В. С., Почешхова Э. А., Мирзаев К. Б., Балановская Е. В.

Популяционный биобанк как основа для выявления пространственной изменчивости клинически значимых фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний ..... 2022;21(11):114-134

Соколова Т. С., Каменских Е. М., Богута Д. В., Бахарева Ю. О., Федорова О. С.

Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования ..... 2022;21(11):97-104

Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Уразов С. П., Анисенкова А. Ю., Минович А. К., Агафьина А. С., Щербак С. Г.

Биобанк как источник образцов для определения референтных интервалов концентраций циркулирующих в крови цитокинов, хемокинов и факторов роста ..... 2022;21(11):25-32

Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В., Ващенко Л. Н., Колесников В. Е., Новикова И. А., Кит О. И.

Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России ..... 2022;21(11):44-50

Чубакова К. А., Каменских Е. М., Бахарева Ю. О., Саприна Т. В.

Перспективы биобанкирования для биомедицинских исследований в области эндокринологии ..... 2022;21(11):88-96

## **Исследования, метаанализы, регистры**

Абдуллаев И. А., Абасова С. В., Данильчук Л. Б., Шрамко В. А., Соколова Е. В., Коротких А. В., Жарова А. С., Кокая Р. В., Казанцев А. Н.

Сравнительные результаты открытой тромбэктомии и консервативной терапии у пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в госпитальном периоде наблюдения ..... 2022;21(8):72-78

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Гаврилов Д. В., Гусев А. В.

Верификация субклинического каротидного атеросклероза в рамках риск-стратификации при избыточном весе и ожирении: роль методов машинного обучения в формировании диагностического алгоритма ..... 2022;21(7):79-87

## Клиника и фармакотерапия

- Блохина А. В., Еришова А. И., Мешков А. Н., Ахмеджанов Н. М., Иванова А. А., Гусейнова К. А., Сметнев С. А., Литинская О. А., Бойцов С. А., Драпкина О. М.  
Гиполипидемическая терапия: современные возможности и реальная клиническая практика..... 2022;21(8):48-58
- Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чащин М. Г., Литинская О. А.  
Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19 .....2022;21(12):33-40
- Кутишенко Н. П., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Кудрявцева М. М., Лерман О. В., Маковеева А. Н., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.  
Медикаментозное лечение больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение первого года после госпитализации по поводу COVID-19 .....2022;21(12):24-32
- Осипова О. А., Ильницкий А. Н., Гостева Е. В., Горелик С. Г., Васильева Л. В., Ключников Н. И., Головина Н. И., Татаришвили Ю. В., Лыков Ю. А.  
Преимущества фармакотерапии телмисартаном пожилых пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, перенесших ишемический инсульт ..... 2022;21(9):32-39
- Осипова О. А., Михин В. П., Головин А. И., Белоусова О. Н., Перуцкий Д. Н., Алферов П. К., Константинов С. Л.  
Преимущество длительной комбинированной фармакотерапии с использованием бета-адреноблокатора в сочетании с эплереноном у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST .....2022;21(6):71-77
- Певзнер Д. В., Рытова Ю. К., Меркулова И. А., Меркулов Е. В.  
Эффективность и безопасность различных режимов анти тромботической терапии после имплантации окклюдера ушка левого предсердия .....2022;21(8):59-71
- Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А.  
Сравнительная эффективность ивабрадина и бета-блокаторов в коррекции тахикардии у пациентов, перенесших COVID-19..... 2022;21(7):70-78
- Саломова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И.  
Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде ..... 2022;21(7):59-69
- Саятина Е. В., Буторова Л. И., Туаева Е. М., Осадчук М. А., Шамуилова М. М.  
Место блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и статинов в терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией в эпоху COVID-19..... 2022;21(3):80-91
- Фитильев С. Б., Глухов Ю. Ф., Лукьянов С. В., Возжаев А. В., Шкробнева И. И., Казей В. И., Бондарева И. Б.  
Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального анти тромботического препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых P2b/P3a-рецепторов у здоровых добровольцев ..... 2022;21(3):70-79

## Клинические рекомендации

- Гамбарян М. Г., Драпкина О. М., Концевая А. В., Попович М. В., Салагай О. О.  
Мониторинг и оценка реализации законодательных мер по охране здоровья населения от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака. Методические рекомендации 2022. ....2022;21(5):91-140
- Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., Авдеев С. Н., и др.  
Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. .... 2022;21(4):5-232

## Клинические случаи

- Антипушина Д. Н., Зайцев А. А., Шахнович П. Г., Чернов С. А., Курбанов С. И., Казанцев Д. Н.  
Кардиосаркоидоз: возможна ли ранняя диагностика?..... 2022;21(12):117-124
- Галевич А. С., Балева Л. В., Галеева З. М., Сабирзянова А. А.  
Эффективная медикаментозная коррекция факторов риска у пациента с ишемической болезнью сердца. Клинический случай..... 2022;21(8):90-96
- Дедух Е. В., Яшков М. В., Артюхина Е. А., Ревизишвили А. Ш.  
Диагностические возможности неинвазивного картирования при лечении желудочковой тахикардии у пациента с постинфарктным рубцом ..... 2022;21(2):80-85
- Кирилин В. В., Диль С. В., Козулин К. С., Пантелеев О. О., Рябов В. В.  
Использование показателя фракции артериовенозного шунтирования как маркера для ранней диагностики острого респираторного дистресс-синдрома на фоне кардиогенного отека легких. Клинический случай..... 2022;21(3):92-98
- Михайлов А. В., Зубарев Д. Д., Краснов В. С., Чернявский М. А., Прохорихин А. А.  
Клинический случай транссперитального антеградного прохождения аортального клапана при выполнении процедуры транскатетерного протезирования у пациента с тяжелым аортальным стенозом ..... 2022;21(2):86-90
- Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Чернева Д. В., Воловатова И. Н., Некрасова Т. А.  
Показатели углеводного обмена на фоне применения питавастатина у пациентки с дислипидемией и нарушенной гликемией натощак ..... 2022;21(12):111-116

Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Латыпова Р. Ф., Новиков А. И. Болезнь Мойя-Мойя. Случай геморрагического инсульта .....	2022;21(2):91-94
Сукмарова З. Н., Саидова М. А., Овчинников Ю. В. Экссудативный перикардит в патогенезе нарушений ритма сердца при COVID-19: серия клинических случаев .....	2022;21(2):72-79

#### Консенсус российских экспертов

Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В., Барбараш О. Л., Берштейн Л. Л., Богачев В. Ю., Воевода М. И., Генкель В. В., Гуревич В. С., Дуляков Д. В., Имаев Т. Э., Коновалов Г. А., Космачева Е. Д., Лобастов К. В., Митькова М. Д., Никифоров В. С., Ротарь О. П., Сучков И. А., Явелов И. С., Митьков В. В., Акчурин Р. С., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов.....	2022;21(7):105-126
---	--------------------

#### Методические рекомендации

Драпкина О. М., Шишкова В. Н., Котова М. Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов.....	2022;21(10):97-117
--	--------------------

#### Методическое пособие

Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Зеленина А. А., Евстифеева С. Е., Имаева А. Э., Капустина А. В., Карамнова Н. С., Котова М. Б., Куценко В. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Швабская О. Б., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Как понимать и использовать результаты эпидемиологических исследований в практике здравоохранения. Методическое пособие .....	2022;21(11):139-166
--	---------------------

#### Методы исследования

Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А. Система цифрового машинного распознавания, извлечения и структурирования медицинских данных с формированием облачной электронной медицинской карты .....	2022;21(12):55-60
Корсунский Д. В., Утина Т. Г., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Опыт применения фокусного ультразвукового исследования легких в практике врача анестезиолога-реаниматолога .....	2022;21(12):50-54
Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Варгина Т. С., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Быкова Е. Е., Иванников А. А. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.....	2022;21(12):41-49

#### Мнение по проблеме

Платонова Е. В., Федорова Е. Ю., Горбунов В. М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии.....	2022;21(8):79-89
Шальнова С. А. Комментарии к разделу "Оценка сердечно-сосудистого риска" в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года .....	2022;21(1):67-71

#### Мнение приглашенного редактора

Беграмбекова Ю. Л. Клинические исследования в области кардиореабилитации: проблемы планирования и интерпретации результатов.....	2022;21(10):65-66
--	-------------------

#### Обзоры литературы

Абдуллаев А. М., Давтян К. В., Харлап М. С. Альтернативные сосудистые доступы в условиях электрофизиологических операционных: фокус на качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде .....	2022;21(5):71-78
Аронов Д. М., Драпкина О. М., Бубнова М. Г. Роль генетических факторов (биологии теломер хромосом) в кардиореабилитации.....	2022;21(6):78-88
Афонина О. С., Кузьмина И. М., Загребельный А. В., Коков Л. С., Марцевич С. Ю. Истинная аневризма левого желудочка при остром инфаркте миокарда: ближайшие и отдаленные исходы, прогностические факторы и лечение .....	2022;21(9):75-84
Барбараш О. Л., Седых Д. Ю., Петрова Т. С., Кашталап В. В., Цыганкова Д. П. Здоровое питание во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. На чем сделать акцент? .....	2022;21(1):80-86
Бугуров С. В., Карпенко А. А., Осипова О. С., Гостев А. А., Саая Ш. Б., Чебан А. В., Мочалова А. Б., Игнатенко П. В., Рабицун А. А., Обединский А. А., Зейдлиц Г. А. Хроническая мезентериальная ишемия: причины, методы диагностики и лечения.....	2022;21(7):95-102

Вечорко В. И., Аверков О. В., Зимин А. А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон — клиника, лечение, профилактика (обзор литературы) .....	2022;21(6):89-98
Горбунов В. М. Позиция суточного мониторингирования артериального давления в современной практике .....	2022;21(12):241-250
Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Мясников Р. П. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	2022;21(12):226-233
Зайнобидинов Ш. Ш., Хелимский Д. А., Баранов А. А., Бадоян А. Г., Крестьянинов О. В. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий .....	2022;21(8):106-118
Зиганшина М. М., Зиганшин А. Р., Халтурина Е. О., Баранов И. И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний .....	2022;21(9):91-103
Ким О. Т. Безопасность пациентов как приоритет мирового здравоохранения .....	2022;21(10):67-79
Ким О. Т., Драпкина О. М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов .....	2022;21(1):72-79
Киселев А. Р., Араблинский Н. А., Миронов С. А., Уметов М. А., Бернс С. А., Явлов И. С., Драпкина О. М. Физиологические и патофизиологические аспекты краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья .....	2022;21(8):97-105
Копылова О. В., Ершова А. И., Ялтонский В. М., Сирота Н. А., Драпкина О. М. Мотивационное консультирование в профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний .....	2022;21(12):216-225
Кочергин Н. А., Кочергина А. М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях .....	2022;21(1):101-106
Лимонова А. С., Германова К. Н., Гантман М. В., Назарова М. А., Давтян К. В., Новиков П. А., Сужманова А. А., Тарасов А. В., Харлап М. С., Ершова А. И., Драпкина О. М. Нейровисцеральные взаимодействия в рамках оси мозг-сердце как основа нейрокардиологии .....	2022;21(10):80-91
Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю. Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований .....	2022;21(5):79-90
Лимонова А. С., Ершова А. И., Киселева А. В., Раменский В. Е., Вяткин Ю. В., Куценко В. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии .....	2022;21(12):234-240
Мингалимова А. Р., Драпкина О. М., Сагиров М. А., Мазанов М. Х., Бикбова Н. М., Аргир И. А. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования .....	2022;21(3):99-107
Осипова Е. В., Осипова Е. А., Мельникова Л. В. Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии .....	2022;21(1):87-92
Перуцкий Д. Н., Обрезан А. Г., Осипова О. А., Зарудский А. А. Функция левого предсердия у больных хронической сердечной недостаточностью .....	2022;21(6):108-114
Скрипникова И. А., Яралиева Э. К., Драпкина О. М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья .....	2022;21(6):99-107
Сорокоунов В. А. Антикоагулянтная терапия для профилактики повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: комплексное управление рисками .....	2022;21(1):93-100
Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И., Драпкина О. М. Смартфон в медицине — от справочника к диагностической системе. Обзор современного состояния вопроса .....	2022;21(9):66-74
Чашин М. Г., Горшков А. Ю., Стрелкова А. В., Драпкина О. М. Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор .....	2022;21(7):88-94
Ярмедова С. Ф., Явлов И. С., Драпкина О. М. Причины одышки у больных со стабильной ишемической болезнью сердца .....	2022;21(9):85-90

## Оригинальные статьи

### COVID-19 и болезни системы кровообращения

Вечорко В. И., Аверков О. В., Гришин Д. В., Зимин А. А. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) .....	2022;21(3):20-27
---	------------------

Диль С. В., Демьянов С. В., Рябов В. В., Попов С. В.

Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19 ..... 2022;21(2):6-15

Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Иванова А. А., Емельянов А. В., Воинова С. Н., Каратеев Р. А., Араблинский Н. А., Родионова А. А., Башняк В. С., Покровская М. С.

Ассоциация гуморального иммунного статуса и параметров тромбодинамики после вакцинации Гам-КОВИД-Вак и КовиВак ..... 2022;21(6):14-21

Ким О. Т., Драпкина О. М., Родионова Ю. В.

Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: "постковидный синдром" ..... 2022;21(6):22-31

Розыходжаева Г. А., Жураев З. А.

Сравнительный ретроспективный анализ частоты тромбоза глубоких вен, выявленного методом дуплексного сканирования в учреждениях первичного звена здравоохранения ..... 2022;21(7):34-39

### Артериальная гипертензия

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

Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении ..... 2022;21(3):14-19

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

Распространенность превышения нормативных величин артериального давления у работников локомотивных бригад по результатам многолетней динамики предрейсового медицинского осмотра ..... 2022;21(5):6-12

Кашутина М. И., Концевая А. В., Кудрявцев А. В., Малютин С. К., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

Факторы, ассоциированные с осведомленностью и прохождением диспансеризации у лиц с артериальной гипертензией (по данным исследования "Узнай свое сердце") ..... 2022;21(3):6-13

Лоскутова А. Н.

Возрастные изменения артериального давления и характеристик дисперсионного картирования электрокардиограммы у подростков г. Магадана ..... 2022;21(7):6-15

Михин В. П., Осипова О. А., Воротынцев В. В., Перуцкий Д. Н., Головина Н. И.

Содержание матричных металлопротеиназ в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами ..... 2022;21(10):15-23

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

Результаты проспективного наблюдения больных артериальной гипертензией с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания в рутинной практике. Часть II. Прединдикторы неблагоприятных событий ..... 2022;21(12):7-15

Смирнова М. И., Курехян А. С., Горбунов В. М., Андреева Г. Ф., Кошляевская 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 ..... 2022;21(10):6-14

Шаварова Е. К., Хомова И. А., Кобалава Ж. Д., Кирпичникова Е. И., Ежова Н. Е., Баздырева Е. И.

Высокое нормальное артериальное давление и структурно-функциональные нарушения миокарда левого желудочка у лиц молодого возраста ..... 2022;21(8):6-13

### Атеросклероз

Акчурина Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Зайковский В. Ю., Мукимов Ш. Д.

Интраоперационная ультразвуковая флоуметрия у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий в профилактике несостоятельности аортокоронарных шунтов ..... 2022;21(2):23-30

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

Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и КТ-ангиографии ..... 2022;21(9):23-31

Селянина А. А., Долгушина А. И., Фокин А. А., Кузнецова А. С., Генкель В. В.

Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: данные ретроспективного анализа ..... 2022;21(2):16-22

### Генетика в кардиологии

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

Циркулирующие микроРНК-21-5р, микроРНК146а-5р, микроРНК320а-3р у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца ..... 2022;21(1):51-58

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

Варианты однонуклеотидных замен в гене матричной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа..... 2022;21(1):43-50

#### Гипертрофическая кардиомиопатия

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

Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии..... 2022;21(3):28-35

#### Исследования в кардиологии

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

Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа..... 2022;21(1):59-66

#### Ишемическая болезнь сердца

Коков А. Н., Масенко В. Л., Кареева А. И., Кривошапова К. Е., Барбара О. Л.

Портрет пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и нарушением мышечного статуса..... 2022;21(12):16-23

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 ..... 2022;21(10):24-32

Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Матвеева И. Ф.

Смертность от острых форм ишемической болезни сердца у мужчин и женщин в Российской Федерации в 2015 и 2019 годах ..... 2022;21(6):6-13

#### Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Толыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окишина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М..... 2022;21(8):14-22

#### Кардиомиопатии

Кудрявцева М. М., Киселева А. В., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Ангарский Р. К., Сотникова Е. А., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Синицын В. Е., Сдвигова Н. А., Барский В. И., Басаргина Е. Н., Драпкина О. М.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *TRPM1* в семье с различными фенотипами некомпактного миокарда левого желудочка ..... 2022;21(12):166-174

Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Сотникова Е. А., Кудрявцева М. М., Харлап М. С., Дивашук М. Г., Жарикова А. А., Ангарский Р. К., Корецкий С. Н., Филатова Д. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М.

Вариант нуклеотидной последовательности гена *RBM20* в семье с дилатационным фенотипом некомпактного миокарда левого желудочка ..... 2022;21(12):175-182

Ручкин Д. В., Нартова А. А., Зайцева А. И., Лутохина Ю. А., Благова О. В., Алиева И. Н., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.

Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского университета..... 2022;21(7):50-58

Царегородцев Д. А., Букия И. Р., Халикова М. А., Окишева Е. А.

Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования ..... 2022;21(7):40-49

#### Метаболический синдром

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

Изучение влияния уровня витамина D на гормонально-метаболический статус у больных с метаболическим синдромом на фоне хронической болезни почек ..... 2022;21(5):13-20

#### Острый инфаркт миокарда

Диль С. В., Вышков Е. В., Рябов В. В.

Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда..... 2022;21(1):6-11

**Разное**

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

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

2022;21(5):38-47

**Сердечная недостаточность**

Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А.

Факторы, ассоциированные с промежуточной вероятностью наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса по тестовой шкале H2FPEF у бессимптомных пациентов в условиях Арктической вахты.....

2022;21(7):16-24

Яковлев А. В., Чернышёв Р. С., Сахончик К. С., Шилов С. Н., Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Ефремов И. А., Кесслер М. С., Яковлева Н. Ф., Гребенкина И. А.

Прогностическое значение полиморфизма гена, кодирующего гипоксией индуцированный фактор-1 альфа, у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне.....

2022;21(7):25-33

**Сердечно-сосудистый риск**

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

Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний .....2022;21(1):12-19

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

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

2022;21(1):20-26

Анциферова А. А., Концевая А. В., Худяков М. Б., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

Опыт внедрения корпоративных программ укрепления здоровья на рабочем месте в Российской Федерации: результаты опроса работодателей на платформе "АТРИЯ" .....

2022;21(6):52-62

Богданов Д. Ю., Невзорова В. А., Шестопалов Е. Ю.

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

2022;21(3):42-48

Генкель В. В., Кузнецова А. С., Пыхова Л. Р., Лебедев Е. В., Салашенко А. О., Шапошник И. И.

Значение дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей в рестратификации кардиоваскулярного риска и инициации гипوليлипидемической терапии .....

2022;21(2):41-47

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

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

2022;21(3):59-69

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

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

2022;21(1):34-42

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

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

2022;21(3):49-58

Попович М. В., Концевая А. В., Зиновьева В. А., Глуховская С. В., Савчук А. Н., Муканеева Д. К., Анциферова А. А., Усова Е. В., Драпкина О. М.

Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний.....

2022;21(6):63-70

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

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

2022;21(1):27-33

**Фибрилляция предсердий**

Халикова М. А., Царегородцев Д. А., Берая М. М., Седов А. В., Васюков С. С.

Преимущества применения портативного кардиомонитора в амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий .....

2022;21(6):32-41

**Хроническая сердечная недостаточность**

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

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

2022;21(9):6-12

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

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

2022;21(9):13-22

Мареев Ю. В., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Пулин А. А., Кутишенко Н. П., Андреев Е. Ю., Воронина В. П., Диндикова В. А., Дмитриева Н. А., Маковеева А. Н., Лерман О. В., Окшина Е. Ю., Смирнов А. А., Кудрявцева М. М., Белова Е. Н., Кляшторный В. Г., Кудряшов Е. В., Карпов О. Э., Драпкина О. М.	
Частота выявления и характеристика хронической сердечной недостаточности в зависимости от используемых диагностических критериев у перенесших COVID-19 через год после госпитального лечения .....	2022;21(12):129-137
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 .....	2022;21(10):33-40
Пырикова Н. В., Мозгунов Н. А., Осипова И. В.	
Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	2022;21(6):42-51
Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Добровольская С. В., Саидова М. А., Макеев М. И., Терещенко С. Н.	
Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий .....	2022;21(2):31-40
Шепель Р. Н., Драпкина О. М.	
Уровни маркеров ангиогенеза у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности .....	2022;21(3):36-41
<b>Эндоваскулярные вмешательства</b>	
Алекян Б. Г., Варава А. Б., Горин Д. С., Лусников В. П.	
Опыт использования стент-графтов в лечении пациентов с аррозийным кровотечением после операций на поджелудочной железе .....	2022;21(5):29-37
Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.	
Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий .....	2022;21(12):149-157
Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г., Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.	
Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии .....	2022;21(5):21-28
Осипова О. С., Бугуров С. В., Саая Ш. Б., Чебан А. В., Гостев А. А., Рабцун А. А., Игнатенко П. В., Карпенко А. А.	
Взаимосвязь медикаментозной терапии и частоты эмболических осложнений реконструктивных вмешательств на сонных артериях .....	2022;21(2):48-55
Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К., Мамедов М. Н., Драпкина О. М.	
Влияние катетерной ренальной денервации на динамику состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией .....	2022;21(12):138-148
Шукуров Ф. Б., Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К., Талиуридзе М. Т.	
Стратегия эндоваскулярного лечения пациента с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарных и каротидных артерий .....	2022;21(12):158-165
<b>Реабилитация</b>	
Трубникова О. А., Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Соснина А. С., Сырова И. Д., Куприянова Д. С., Барбараш О. Л.	
Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании .....	2022;21(8):40-47
<b>Регистры и исследования</b>	
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 .....	2022;21(10):57-64
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 .....	2022;21(10):48-56
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) .....	2022;21(10):41-47
Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л. Н., Жданова О. В., Чащин М. Г., Литинская О. А., Савичева А. А., Покровская М. С.	
Сравнительная оценка иммуногенности различных схем ревакцинации против вируса SARS-CoV-2 .....	2022;21(12):201-208

<i>Жаркова Е. Д., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Драпкина О. М. от имени рабочей группы регистра "ПРОФИЛЬ"</i> Качество медикаментозной терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра .....	2022;21(9):58-65
<i>Капериз К. А., Растатуева А. О., Явелов И. С., Драпкина О. М.</i> Сопоставление эндовенозной лазерной облитерации устья большой подкожной вены и медикаментозного лечения острого восходящего варикотромбофлебита: основания для изучения, замысел и первые результаты клинического исследования .....	2022;21(12):70-77
<i>Комков А. А., Мазаев В. П., Рязанова С. В., Кобак А. А., Базаева Е. В., Самочатов Д. Н., Кошкина Е. В., Бушуева Е. В., Драпкина О. М.</i> Применение программы интеллектуальной аналитики текста с бумажного носителя и сегментации по заданным параметрам в клинической практике .....	2022;21(12):183-189
<i>Котельникова Е. В., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П.</i> Амбулаторный мобильный мониторинг электрокардиограммы у пациентов с болезнью Фабри: дизайн исследования и характеристика когорты .....	2022;21(12):61-69
<i>Николаев Н. А., Драпкина О. М., Ливзан М. А., Скирденко Ю. П., Горшков А. Ю., Горбенко А. В., Дроздова Л. Ю., Андреев К. А., Блох А. И., Гаус О. В., Захарова Т. Д., Плотникова О. В., Федорин М. М.</i> Исследование "МАРКИЗ": скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний .....	2022;21(12):190-200
<i>Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Драпкина О. М.</i> Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры? .....	2022;21(12):78-88
<i>Сафарян А. С., Выгодин В. А.</i> Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО .....	2022;21(12):89-96
<i>Толтыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.</i> Отдаленная выживаемость больных при различных типах острого нарушения мозгового кровообращения по данным амбулаторной части регистра РЕГИОН-М .....	2022;21(12):209-215
<b>Рецензия</b>	
<i>Гинцбург А. Л.</i> Рецензия на монографию "Биобанкирование. Национальное руководство", подготовленную коллективом авторов Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию .....	2022;21(11):135-136
<b>Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний</b>	
<i>Астанина С. Ю.</i> Вопросы реформирования профессионального медицинского образования в России .....	2022;21(1):107-109
<i>Беззубенко О. И.</i> Бренд-статус врача как основа профессионального и личностного роста медицинского специалиста .....	2022;21(7):103-104
<i>Джигоева О. Н.</i> УЗИ-ассистированные осмотры — компетенция, сформировавшаяся в процессе междисциплинарных взаимодействий в клинической практике .....	2022;21(9):104-107
<i>Иванова А. А., Макогон Н. В.</i> Роль профессиональных сообществ в становлении молодого специалиста .....	2022;21(10):92-94
<i>Родионова Ю. В.</i> Российские кардиологические журналы: публикации в условиях санкций .....	2022;21(6):115-122
<i>Родионова Ю. В.</i> Современные требования к использованию инфографики в научных статьях .....	2022;21(2):103-110
<i>Родионова Ю. В., Демко В. В., Шепель Р. Н., Драпкина О. М.</i> Будущее российской науки — экосистема для единого доступа к информационно-аналитическим, образовательным, экспертным, технологическим и другим ресурсам .....	2022;21(3):108-112
<i>Таратухин Е. О.</i> Этическая компетентность как компонент подготовки врачей .....	2022;21(2):100-102
<b>Совет экспертов</b>	
<i>Драпкина О. М., Авдеев С. Н., Горелов А. В., Чуланов В. П., Алексеева Л. И., Данилов А. Б., Табеева Г. Р., Пчелинцев М. В.</i> Возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период пандемии COVID-19. Резолюция Экспертного совета Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний .....	2022;21(2):95-99

Драпкина О. М., Федин А. И., Дорофеева О. А., Медведев В. Э., Карева Е. Н., Джисоева О. Н., Куклин С. Г., Соловьева Э. Ю., Абдулганиева Д. И., Ким З. Ф., Григорович М. С., Шапошник И. И., Корягина Н. А., Середенин С. Б.	
Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.....	2022;21(5):64-70
Эксперты: Драпкина О. М., Вавилова Т. В., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Ломакин Н. В., Мартынов А. И., Ройтман Е. В., Сычев Д. А.	
Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов.....	2022;21(12):97-110

#### Эпидемиология и профилактика

Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Шальнова С. А., Драпкина О. М.	
Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.....	2022;21(5):58-63
Жидкова Е. А., Гутор Е. М., Панкова В. Б., Вильк М. Ф., Попова И. А., Гуревич К. Г., Драпкина О. М.	
Предварительные результаты реализации программы по снижению заболеваемости и предотвращению смертности от болезней системы кровообращения у работников локомотивных бригад .....	2022;21(9):50-57
Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М.	
Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) .....	2022;21(9):40-49
Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ-3: Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Максимов С. А., Муромцева Г. А., Куценко В. А., Карамнова Н. С., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Яровая Е. Б., Литинская О. А., Покровская М. С., Ефимова И. А., Борисова А. Л., Долудин Ю. В., Концевая А. В.	
Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования.....	2022;21(5):48-57

#### Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Вилков В. Г., Шальнова С. А.	
Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки .....	2022;21(8):34-39
Шапкина М. Ю., Маздорова Е. В., Авдеева Е. М., Щербакова Л. В., Рябиков А. Н., Hubacek J. A., Bobak M., Малютин С. К.	
Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения .....	2022;21(8):23-33

#### Цифровые технологии и телемедицина

Потиевская В. И., Кононова Е. В., Шапутько Н. В., Раушкин Д. А., Гамеева Е. В., Алексеева Г. С., Каприн А. Д.	
Телемедицинские консультации в кардиоонкологии .....	2022;21(2):60-71

**ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ  
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА.  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ В 2022 ГОДУ**



**История медицины**

- Абдулганеева Д. И., Нуруллина Г. И., Халфина Т. Н., Исмагилова Д. А., Трусов Н. А.  
Сокольский Григорий Иванович: вклад в развитие отечественной и мировой медицины.  
К 215-летию со дня рождения ..... 2022;21(S4):48-57
- Бомбина Л. К., Абдулганеева Д. И., Галиуллина А. А., Салимзянова А. Р., Халфина Т. Н.  
Памяти первого профессора кафедры патологии, терапии и клиники Императорского Казанского  
университета Иоганна Фридриха Эрдмана ..... 2022;21(S4):43-47
- Гордеев И. А., Посененкова О. М., Киселев А. Р., Гринев В. И., Богданова Т. М.  
Вклад кафедры пропедевтики внутренних болезней Саратовского государственного медицинского  
университета в практическое здравоохранение: исторический ракурс ..... 2022;21(S5):65-71
- Кириллова Э. Р., Нуруллина Г. И.  
Aliis inserviendo consumor. К 145-летию со дня рождения профессора Льва Львовича Фофанова ..... 2022;21(S5):38-44
- Ослопов В. Н., Хасанов Н. Р., Ослопова Ю. В., Хазова Е. В., Мишанина Ю. С., Ослопова Д. В.  
Клинико-педагогическая школа Семёна Семеновича Зимницкого ..... 2022;21(S5):45-57
- Халфина Т. Н., Шамсутдинова Н. Г., Бомбина Л. К., Абдулганеева Д. И.  
Роль немецкого ученого К. Ф. Фукса в становлении Казанской терапевтической школы ..... 2022;21(S4):58-62
- Эбзеева Е. Ю.  
Московская терапевтическая школа: Дмитрий Дмитриевич Плетнев и Мирон Семенович Вовси ..... 2022;21(S5):58-64

**Мнение по проблеме**

- Плугина М. И., Майборода Т. А.  
Роль педагогики и психологии в развитии самоактуализации и ценностных ориентаций ординаторов  
медицинских ВУЗов ..... 2022;21(S1):36-44

**Мнение приглашенного редактора**

- Родионова Ю. В.  
Статьи по истории медицины в научном рецензируемом журнале. Мнение редактора ..... 2022;21(S4):63-65

**Оригинальные статьи**

- Авдеева Е. А., Корнилова О. А.  
Влияние цифровой электронной среды на когнитивные функции школьников и студентов ..... 2022;21(S3):43-50
- Артюхина А. И., Чижова В. М., Чумаков В. И.  
Персонализированный подход к педагогической подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре  
и аспирантуре ..... 2022;21(S1):7-15
- Белашева И. В., Плугина М. И., Есаян М. Л.  
Конфликтологическая компетентность студентов образовательной среды высшего учебного заведения:  
исследование динамики становления ..... 2022;21(S4):20-28
- Драпкина О. М., Астанина С. Ю., Шепель Р. Н.  
Мониторинг качества содержания программ подготовки врачей-терапевтов и врачей общей практики  
(семейных врачей) ..... 2022;21(S5):6-16
- Драпкина О. М., Волкова Л. Ю., Шепель Р. Н., Жамалов Л. М., Астанина С. Ю., Ваховская Т. В.  
Анализ качества образовательных мероприятий, проведенных с использованием телемедицинских  
технологий ..... 2022;21(S3):36-42
- Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Астанина С. Ю., Ваховская Т. В., Сапронова Т. В., Самойлов Т. В.  
Оценка качества научно-практических мероприятий, проводимых с применением телемедицинских  
технологий, в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической  
медицины" Минздрава России в период пандемии новой коронавирусной инфекции ..... 2022;21(S3):23-35
- Жданова О. Н., Беркович О. А., Ванчакова Н. П., Трусов И. С.  
Выживаемость знаний у студентов 6 курса по терапии в условиях дистанционного обучения ..... 2022;21(S3):8-16
- Ильенко Л. И., Мурадян Т. Г., Орлова Н. В., Нечмиров М. А., Некрасова А. М.  
Донорство как компонент гуманистического воспитания студентов медицинских ВУЗов ..... 2022;21(S4):36-42
- Корнилова О. А., Авдеева Е. А.  
Как меняется востребованность профессионально-важных качеств будущего врача в условиях  
цифровизации? ..... 2022;21(S1):16-25

Павлов Ч. С., Ковалевская В. И., Киреева Н. В., Дудник Е. Н., Воронова Е. И., Литвинова Т. М., Волель Б. А. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании .....	2022;21(S4):11-19
Ройтберг Г. Е., Шархун О. О., Давыдова А. Ш. Технология виртуальной реальности в обучении терапевтов: в фокусе оказание экстренной и неотложной медицинской помощи .....	2022;21(S4):29-35
Тазина С. Я., Павлов Ч. С., Федорова Т. А., Семенов Н. А., Ильина Ю. В., Мамонов А. В., Сотникова Т. И. Постдипломное медицинское образование в современных условиях .....	2022;21(S4):6-10
Чулков В. С., Шумакова О. А., Вереина Н. К., Чулков Вл. С., Минина Е. Е., Сеницын С. П. Методика преподавания гемостазиологии в ординатуре как принцип активизации профессионально-познавательного интереса молодого врача .....	2022;21(S5):17-22
Чулков В. С., Шумакова О. А., Вереина Н. К., Чулков Вл. С., Сеницын С. П. Концепция преподавания разделов клинической гемостазиологии по специальности "Терапия" .....	2022;21(S3):17-22
Чумаков В. И., Чумаков И. В. Саморазвитие студента — будущего врача в условиях образовательной среды медицинского ВУЗа .....	2022;21(S5):23-29
Чумаков В. И., Шишкина Е. В., Чумаков И. В. Социокоммуникативная адаптация студентов первого курса в медицинском ВУЗе .....	2022;21(S5):30-37
<b>Программы обучения</b>	
Ванчакова Н. П., Вацкель Е. А., Денищенко В. А. Основные векторы в педагогической подготовке ординаторов и аспирантов медицинского ВУЗа .....	2022;21(S1):26-30
Максудова А. Н., Костерина А. В., Кузьмина С. В., Шамсутдинова Н. Г., Абдулганиева Д. И., Каюми К., Созинов А. С. Первый опыт реализации программ резидентуры в Казанском государственном медицинском университете .....	2022;21(S1):31-35
<b>Редакционная статья</b>	
Астанина С. Ю. Инновации в медицинском образовании — преимущества и риски .....	2022;21(S3):4-7



# БОЛЕЗНЬ ФАБРИ:

прогрессирующее генетическое заболевание,  
представляющее потенциальную угрозу для жизни<sup>7</sup>



## НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ МОГУТ ЗАТРАГИВАТЬ РАЗЛИЧНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ



### НЕРВНАЯ СИСТЕМА:<sup>1,4</sup>

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- “Кризисы Фабри” — острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Пониженное потоотделение/отсутствие потоотделения
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемиянестезия
- Транзиторные ишемические атаки



### ГЛАЗА:<sup>2,6</sup>

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:<sup>2,6</sup>

- Метеоризм, боли, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств



### СЕРДЦЕ:<sup>3,5</sup>

- Гипертрофия миокарда левого желудочка неясного генеза ( $\geq 12$  мм)
- Сердечная недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Пороки сердца (митральная недостаточность)



### КОЖА:<sup>2</sup>

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер



### ПОЧКИ:<sup>5</sup>

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Нефропатия неясного генеза
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ  
НА [DOCSFERA.RU](http://DOCSFERA.RU)



**ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ, ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ, ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8(800) 100-24-94**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.  
Представительство АО «Санофи Авестис Групп»  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д.22  
Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J. Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338–346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmari M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093–1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788–794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7):2102–2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010 Nov; 12(11):713–20. 7. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:30.